



IQWiG-Berichte – Nr. 1451

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

Abschlussbericht

Auftrag: A19-10
Version: 1.0
Stand: 02.11.2022

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

ISSN: 1864-2500

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung eines externen Sachverständigen erstellt.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Sachverständigen ein ausgefülltes „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben des externen Sachverständigen zur Offenlegung von Beziehungen sind in Kapitel A14 zusammenfassend dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externe Sachverständige

- Dietmar Krause, Abteilung für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, Ruhr-Universität Bochum / Internistische und rheumatologische Gemeinschaftspraxis Gladbeck

Das IQWiG dankt dem externen Beteiligten für seine Mitarbeit am Projekt.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der Berichterstellung wurden Betroffene konsultiert.

An dem Betroffenenengespräch nahm Gisela Klatt teil.

Das IQWiG dankt der Betroffenen für ihre Beteiligung an dem mündlichen Austausch über Krankheitserleben, Therapieerfahrungen und Behandlungsziele. Die Betroffene war nicht in die eigentliche Berichterstellung eingebunden.

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Marina Woeste
- Katharina Hirsch
- Petra Kohlepp
- Katrin Nink
- Regine Potthast
- Annette Pusch-Klein
- Christoph Schürmann
- Claudia Selbach
- Dorothea Sow
- Katharina Wölke

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

Kernaussage

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.

Fazit

In der vorliegenden Datensituation wurden in der Nutzenbewertung folgende einzelne Vergleiche betrachtet: Denosumab gegenüber Bisphosphonaten, Teriparatid gegenüber Risedronat sowie Bisphosphonate im Vergleich untereinander.

Für Risedronat lag eine unvollständige Datenübermittlung des Herstellers vor. Eine Verzerrung durch Publikationsbias war für die Intervention Risedronat wahrscheinlich. Folglich wurde für die Intervention Risedronat kein Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt für einen Nutzen bzw. Schaden abgeleitet (Ausnahme: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen aus dem Vergleich Teriparatid gegenüber Risedronat). Die Unvollständigkeit der Herstellerunterlagen spielte für den Vergleich der Intervention Teriparatid gegenüber Risedronat keine Rolle, da zu diesem Vergleich alle Studien vorlagen.

Die Datenverfügbarkeit zu patientenrelevanten Endpunkten wird insgesamt als limitiert angesehen. Insbesondere für die Endpunkte Schmerzen, Funktionseinschränkung, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Osteonekrosen des Kiefers sowie symptomatische atypische Femurfrakturen war die Datenlage unzureichend.

Vergleich Denosumab vs. Bisphosphonate

Für den Vergleich von Denosumab mit Bisphosphonaten können basierend auf den verfügbaren Daten belastbare Aussagen nur gegenüber dem Wirkstoff Zoledronat getroffen werden.

Die Beleglage ist dabei wie folgt:

- Kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden ergab sich aus den vorliegenden Daten für die Endpunkte Gesamtmortalität, Frakturen im Bereich der Hüfte, distale Radiusfrakturen, symptomatische Wirbelkörperfrakturen, nicht vertebrale symptomatische Frakturen, SUEs, Abbruch wegen UEs sowie UEs und SUEs des Gastrointestinaltrakts.
- Für die Endpunkte Schmerzen, Funktionseinschränkung, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Osteonekrosen des Kiefers und symptomatische atypische

Femurfrakturen lagen keine für den Vergleich von Denosumab gegenüber Bisphosphonaten verwertbaren Daten vor, sodass sich auch hier jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden ergab.

In der Gesamtabwägung von Nutzen und Schaden ergab sich endpunktübergreifend kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen bzw. Schaden einer Behandlung mit Denosumab im Vergleich zu Zoledronat.

Vergleich Teriparatid vs. Risedronat

Für den in der vorliegenden Datensituation durchführbaren Vergleich von Teriparatid gegenüber Risedronat ist die Beleglage wie folgt:

- Für den Endpunkt symptomatische Wirbelkörperfrakturen ergab sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen von Teriparatid gegenüber Risedronat.
- Für den Endpunkt UEs des Gastrointestinaltrakts ergab sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Teriparatid gegenüber Risedronat.
- Kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden ergab sich aus den vorliegenden Daten für die Endpunkte Gesamtmortalität, Frakturen im Bereich der Hüfte, distale Radiusfrakturen, nicht vertebrale symptomatische Frakturen, Schmerzen, SUEs, Abbruch wegen UEs, Osteonekrosen des Kiefers und symptomatische atypische Femurfrakturen sowie SUEs des Gastrointestinaltrakts.
- Für die Endpunkte Funktionseinschränkung und gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen keine Daten vor, sodass sich auch hier jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden ergab.

Insgesamt stand dem positiven Effekt für Teriparatid gegenüber Risedronat im Endpunkt symptomatische Wirbelkörperfrakturen somit ein negativer Effekt für Teriparatid gegenüber Risedronat im Endpunkt UEs des Gastrointestinaltrakts gegenüber. In Anbetracht der Tatsache, dass sich im Endpunkt symptomatische Wirbelkörperfrakturen ein großer Effekt zum Vorteil von Teriparatid zeigte (obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls: 0,58), während der Nachteil im Endpunkt UEs des Gastrointestinaltrakts geringfügig war (95 %-Konfidenzintervall: [1,01; 1,57]) und sich nicht bei den SUEs des Gastrointestinaltrakts zeigte, wurde in einer endpunktübergreifenden Gesamtabwägung ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen von Teriparatid gegenüber Risedronat abgeleitet.

Bisphosphonate im Vergleich untereinander

Für den Vergleich von Bisphosphonaten untereinander können basierend auf den verfügbaren Daten belastbare Aussagen nur für die Wirkstoffe Alendronat und Ibandronat getroffen werden.

Die Beleglage ist dabei wie folgt:

- Kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden ergab sich aus den vorliegenden Daten für die Endpunkte Frakturen im Bereich der Hüfte, distale Radiusfrakturen, nicht vertebrale symptomatische Frakturen, SUEs, Abbruch wegen UEs sowie UEs und SUEs des Gastrointestinaltrakts.
- Für den Endpunkt Gesamtmortalität, symptomatische Wirbelkörperfrakturen, Schmerzen, Funktionseinschränkung, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Osteonekrosen des Kiefers und symptomatische atypische Femurfrakturen lagen keine Daten vor, sodass sich auch hier jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden ergab.

In der Gesamtabwägung von Nutzen und Schaden ergab sich endpunktübergreifend kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen bzw. Schaden von Alendronat gegenüber Ibandronat.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Kernaussage	iv
Tabellenverzeichnis	xiii
Abbildungsverzeichnis	xvii
Abkürzungsverzeichnis	xix
Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	xxi
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	4
3 Methoden	5
4 Ergebnisse	7
4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung	7
4.2 Vergleich Denosumab vs. Bisphosphonate	12
4.2.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	12
4.2.2 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte	13
4.2.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse.....	16
4.2.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten	17
4.2.5 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse	19
4.3 Vergleich Teriparatid vs. Risedronat	21
4.3.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	21
4.3.2 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte	22
4.3.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse.....	23
4.3.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten	23
4.3.5 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse	26
4.4 Bisphosphonate im Vergleich untereinander	27
4.4.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	28
4.4.2 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte	29
4.4.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse.....	30
4.4.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten	31
4.4.5 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse	33
5 Einordnung des Arbeitsergebnisses	35
6 Fazit	37
Details des Berichts	39
A1 Projektverlauf	39
A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	39

A1.2	Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf.....	39
A2	Methodik gemäß Berichtsplan 1.0.....	43
A2.1	Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	43
A2.1.1	Population.....	43
A2.1.2	Prüf- und Vergleichsintervention	43
A2.1.3	Patientenrelevante Endpunkte	44
A2.1.4	Studientypen	45
A2.1.5	Studiendauer	45
A2.1.6	Publikationssprache	45
A2.1.7	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	45
A2.1.8	Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf	46
A2.1.9	Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	46
A2.2	Umfassende Informationsbeschaffung	47
A2.2.1	Informationsquellen.....	47
A2.2.2	Selektion relevanter Studien.....	48
A2.3	Informationsbewertung und Synthese	49
A2.3.1	Darstellung der Einzelstudien.....	49
A2.3.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse.....	49
A2.3.3	Netzwerk-Metaanalysen	50
A2.3.4	Sensitivitätsanalysen.....	53
A2.3.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	53
A2.3.6	Aussagen zur Beleglage.....	54
A3	Details der Ergebnisse	55
A3.1	Umfassende Informationsbeschaffung	55
A3.1.1	Primäre Informationsquellen	55
A3.1.1.1	Bibliografische Datenbanken.....	55
A3.1.1.2	Studienregister	56
A3.1.1.3	Herstellieranfragen.....	57
A3.1.2	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken.....	60
A3.1.2.1	Zulassungsbehörden.....	60
A3.1.2.2	G-BA-Website und IQWiG-Website	60
A3.1.2.3	Anwendung weiterer Suchtechniken	60
A3.1.2.4	Anhörung	60
A3.1.2.5	Autorenanfragen.....	61
A3.1.3	Resultierender Studienpool.....	62
A3.1.4	Studien ohne berichtete Ergebnisse	64
A3.2	Eignung der Studien für eine Netzwerk-Metaanalyse.....	64

A3.3 Vergleich Denosumab vs. Bisphosphonate	78
A3.3.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	78
A3.3.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen	78
A3.3.1.2 Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials	80
A3.3.2 Patientenrelevante Endpunkte	82
A3.3.2.1 Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial	86
A3.3.2.2 Gesamtmortalität	90
A3.3.2.3 Frakturen im Bereich der Hüfte	93
A3.3.2.4 Distale Radiusfrakturen	95
A3.3.2.5 Symptomatische Wirbelkörperfrakturen	97
A3.3.2.6 Nicht vertebrale symptomatische Frakturen	99
A3.3.2.7 Schmerzen	105
A3.3.2.8 Funktionseinschränkung	107
A3.3.2.9 Gesundheitsbezogene Lebensqualität	109
A3.3.2.10 Nebenwirkungen	109
A3.3.2.11 Metaanalysen	115
A3.3.2.12 Sensitivitätsanalysen	115
A3.3.2.13 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	115
A3.3.3 Zusammenfassung der Beleglage	117
A3.4 Vergleich Teriparatid vs. Risedronat	119
A3.4.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	119
A3.4.1.1 Studiendesign und Studienpopulation	119
A3.4.1.2 Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials	120
A3.4.2 Patientenrelevante Endpunkte	121
A3.4.2.1 Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial	122
A3.4.2.2 Gesamtmortalität	123
A3.4.2.3 Frakturen im Bereich der Hüfte	123
A3.4.2.4 Distale Radiusfrakturen	124
A3.4.2.5 Symptomatische Wirbelkörperfrakturen	125
A3.4.2.6 Nicht vertebrale symptomatische Frakturen	126
A3.4.2.7 Schmerzen	128
A3.4.2.8 Funktionseinschränkung	129
A3.4.2.9 Gesundheitsbezogene Lebensqualität	129
A3.4.2.10 Nebenwirkungen	129
A3.4.2.11 Metaanalysen	131
A3.4.2.12 Sensitivitätsanalysen	131

A3.4.2.13	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	131
A3.4.3	Zusammenfassung der Beleglage	132
A3.5	Bisphosphonate im Vergleich untereinander	133
A3.5.1	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	134
A3.5.1.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	134
A3.5.1.2	Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials.....	135
A3.5.2	Patientenrelevante Endpunkte	136
A3.5.2.1	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial	138
A3.5.2.2	Gesamtmortalität.....	139
A3.5.2.3	Frakturen im Bereich der Hüfte	139
A3.5.2.4	Distale Radiusfrakturen	140
A3.5.2.5	Symptomatische Wirbelkörperfrakturen.....	140
A3.5.2.6	Nicht vertebrale symptomatische Frakturen	141
A3.5.2.7	Schmerzen.....	142
A3.5.2.8	Funktionseinschränkung	142
A3.5.2.9	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	142
A3.5.2.10	Nebenwirkungen	142
A3.5.2.11	Metaanalysen	144
A3.5.2.12	Sensitivitätsanalysen	144
A3.5.2.13	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	144
A3.5.3	Zusammenfassung der Beleglage	145
A4	Kommentare.....	147
A4.1	Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten	147
A4.2	Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan.....	149
A4.2.1	Spezifische Korrekturhinweise.....	149
A4.2.2	Aufnahme weiterer Endpunkte.....	149
A4.2.3	Senkung der Mindeststudiendauer.....	151
A4.2.4	Netzwerk-Metaanalysen (NMA)	151
A4.3	Würdigung der Anhörung zum Vorbericht	153
A4.3.1	Spezifische Korrekturhinweise.....	153
A4.3.2	Informationsbeschaffung	154
A4.3.3	Endpunkte zu Nebenwirkungen im Vergleich Teriparatid gegenüber Risedronat.....	154
A4.3.4	Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien und Heterogenitätsprüfung der Studienergebnisse	155
A4.3.5	Berücksichtigung von Zulassungsstudien zu oralen Bisphosphonaten	156

A4.3.6	Ergebnisse des Vorberichts im Vergleich zu Einschätzungen der DVO-Leitlinie.....	157
A5	Literatur	159
A6	Studienlisten	182
A6.1	Liste der systematischen Übersichten	182
A6.2	Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Recherche mit Ausschlussgründen.....	186
A7	Dokumentation zu den Studien ohne direkten Vergleich der Interventionen bzw. ohne Brückenkomparator	234
A7.1	Charakterisierung der Studien ohne direkten Vergleich der Interventionen bzw. ohne Brückenkomparator	234
A8	Dokumentation zu den Studien mit Therapiesequenz.....	245
A8.1	Charakterisierung der Studien mit Therapiesequenz	245
A9	Dokumentation der Charakteristika der Studien im Studienpool für die Prüfung der Ähnlichkeitsannahme	246
A9.1	Charakterisierung der Studien	247
A9.2	Charakterisierung der Interventionen	259
A9.3	Population gemäß Studienplanung.....	264
A9.4	Charakterisierung der Studienpopulationen.....	273
A9.5	Matrix der patientenrelevanten Endpunkte.....	296
A10	Dokumentation zum Studienpool für den potenziellen indirekten Vergleich von Bisphosphonaten untereinander.....	298
A10.1	Matrix der patientenrelevanten Endpunkte.....	298
A11	Kaplan-Meier-Kurven.....	299
A11.1	Vergleich Denosumab vs. Bisphosphonate	299
A11.1.1	Endpunkt Frakturen im Bereich der Hüfte	299
A11.1.2	Endpunkt distale Radiusfrakturen	300
A11.1.3	Endpunkt symptomatische Wirbelkörperfrakturen	301
A11.1.4	Endpunkt nicht vertebrale symptomatische Frakturen	302
A11.2	Vergleich Teriparatid vs. Risedronat.....	306
A11.2.1	Endpunkt symptomatische Wirbelkörperfrakturen	306
A11.2.2	Endpunkt nicht vertebrale symptomatische Frakturen	307
A12	Bislang unveröffentlichte Informationen von pharmazeutischen Unternehmen .	308
A12.1	Alendronat	308
A12.1.1	Studie MK0217-041	308
A12.1.2	Studie MK0217-063	309
A13	Suchstrategien	312
A13.1	Bibliografische Datenbanken	312
A13.2	Studienregister.....	315

A13.3 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken.....	316
A14 Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen	318

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	xxi
Tabelle 2: Final berücksichtigte Studien und Zuordnung zu den direkten und indirekten Vergleichen.....	11
Tabelle 3: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte (indirekter Vergleich: Denosumab vs. Zoledronat bzw. Denosumab vs. Zoledronat und Alendronat).....	15
Tabelle 4: Vergleich Denosumab vs. Bisphosphonate, Übersicht der Effekte in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.....	18
Tabelle 5: Vergleich Denosumab vs. Bisphosphonate, Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.....	20
Tabelle 6: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte (direkter Vergleich: Teriparatid vs. Risedronat).....	23
Tabelle 7: Vergleich Teriparatid vs. Risedronat, Übersicht der Effekte in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.....	25
Tabelle 8: Vergleich Teriparatid vs. Risedronat, Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.....	26
Tabelle 9: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte (direkter Vergleich: Alendronat vs. Ibandronat).....	30
Tabelle 10: Bisphosphonate im Vergleich untereinander, Übersicht der Effekte in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.....	32
Tabelle 11: Bisphosphonate im Vergleich untereinander, Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte	33
Tabelle 12: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	46
Tabelle 13: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente.....	56
Tabelle 14: Durch Hersteller übermittelte relevante Studien bzw. Dokumente	58
Tabelle 15: In IQWiG-Produkten, öffentlich zugänglichen Herstellerunterlagen oder Beschlüssen des G-BA identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente.....	60
Tabelle 16: Übersicht über Autorenanfragen	61
Tabelle 17: Studienpool der Nutzenbewertung.....	63
Tabelle 18: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte (Studienpool für die Prüfung der Ähnlichkeitsannahme)	67
Tabelle 19: Einschätzung des Frakturrisikos in den verbleibenden 11 Studien.....	69
Tabelle 20: Final berücksichtigte Studien und Zuordnung zu den direkten und indirekten Vergleichen.....	77
Tabelle 21: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (indirekter Vergleich: Denosumab vs. Zoledronat).....	81
Tabelle 22: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial in der Sensitivitätsanalyse (indirekter Vergleich: Denosumab vs. Zoledronat und Alendronat).....	82
Tabelle 23: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte (indirekter Vergleich: Denosumab vs. Zoledronat).....	83

Tabelle 24: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte in der ergänzenden Sensitivitätsanalyse (indirekter Vergleich: Denosumab vs. Zoledronat und Alendronat).....	85
Tabelle 25: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial (indirekter Vergleich: Denosumab vs. Zoledronat).....	87
Tabelle 26: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial in der ergänzenden Sensitivitätsanalyse (indirekter Vergleich: Denosumab vs. Zoledronat und Alendronat).....	89
Tabelle 27: Ergebnisse (Mortalität, dichotom) – RCT, indirekter Vergleich: Denosumab vs. Zoledronat.....	91
Tabelle 28: Ergebnisse der ergänzenden Sensitivitätsanalyse (Mortalität, dichotom) – RCT, indirekter Vergleich: Denosumab vs. Zoledronat und Alendronat.....	92
Tabelle 29: Ergebnisse (Morbidität – Frakturen im Bereich der Hüfte, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, indirekter Vergleich: Denosumab vs. Zoledronat.....	94
Tabelle 30: Ergebnisse (Morbidität – distale Radiusfrakturen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, indirekter Vergleich: Denosumab vs. Zoledronat.....	96
Tabelle 31: Ergebnisse (Morbidität – symptomatische Wirbelkörperfrakturen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, indirekter Vergleich: Denosumab vs. Zoledronat.....	98
Tabelle 32: Ergebnisse (Morbidität – nicht vertebrale symptomatische Frakturen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, indirekter Vergleich: Denosumab vs. Zoledronat.....	101
Tabelle 33: Ergebnisse (Morbidität – Schmerzen, stetig) – RCT, indirekter Vergleich: Denosumab vs. Zoledronat.....	106
Tabelle 34: Ergebnisse (Morbidität – Funktionseinschränkung, dichotom) – RCT, indirekter Vergleich: Denosumab vs. Zoledronat.....	108
Tabelle 35: Ergebnisse (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, indirekter Vergleich: Denosumab vs. Zoledronat.....	110
Tabelle 36: Ergebnisse der ergänzenden Sensitivitätsanalyse (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, indirekter Vergleich: Denosumab vs. Zoledronat und Alendronat ...	114
Tabelle 37: Vergleich Denosumab vs. Bisphosphonate, Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.....	118
Tabelle 38: Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial (direkter Vergleich: Teriparatid vs. Risedronat).....	121
Tabelle 39: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte (direkter Vergleich: Teriparatid vs. Risedronat).....	121
Tabelle 40: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial (direkter Vergleich: Teriparatid vs. Risedronat).....	122
Tabelle 41: Ergebnisse (Mortalität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Teriparatid vs. Risedronat.....	123
Tabelle 42: Ergebnisse (Morbidität – Frakturen im Bereich der Hüfte, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Teriparatid vs. Risedronat.....	124
Tabelle 43: Ergebnisse (Morbidität – distale Radiusfrakturen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Teriparatid vs. Risedronat.....	124

Tabelle 44: Ergebnisse (Morbidität – symptomatische Wirbelkörperfrakturen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Teriparatid vs. Risedronat.....	125
Tabelle 45: Ergebnisse (Morbidität – nicht vertebrale symptomatische Frakturen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Teriparatid vs. Risedronat.....	127
Tabelle 46: Ergebnisse (Morbidität – Schmerzen, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Teriparatid vs. Risedronat.....	129
Tabelle 47: Ergebnisse (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Teriparatid vs. Risedronat.....	130
Tabelle 48: Vergleich Teriparatid vs. Risedronat, Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.....	132
Tabelle 49: Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial (direkter Vergleich: Alendronat vs. Ibandronat).....	136
Tabelle 50: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte (direkter Vergleich: Alendronat vs. Ibandronat).....	137
Tabelle 51: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial (direkter Vergleich: Alendronat vs. Ibandronat).....	138
Tabelle 52: Ergebnisse (Morbidität – Frakturen im Bereich der Hüfte, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Alendronat vs. Ibandronat.....	139
Tabelle 53: Ergebnisse (Morbidität – distale Radiusfrakturen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Alendronat vs. Ibandronat.....	140
Tabelle 54: Ergebnisse (Morbidität – nicht vertebrale symptomatische Frakturen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Alendronat vs. Ibandronat.....	141
Tabelle 55: Ergebnisse (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Alendronat vs. Ibandronat.....	143
Tabelle 56: Bisphosphonate im Vergleich untereinander, Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.....	145
Tabelle 57: Charakterisierung der Studien ohne direkten Vergleich der Interventionen bzw. ohne Brückenkomparator.....	234
Tabelle 58: Charakterisierung der Studien B3D-MC-GHBQ und EUROFORS (Substudie 1) mit der identifizierten Therapiesequenz.....	245
Tabelle 59: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien.....	247
Tabelle 60: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien.....	259
Tabelle 61: Population gemäß Studienplanung.....	264
Tabelle 62: Charakterisierung der Studienpopulationen – Alter, Geschlecht und Abstammung.....	273
Tabelle 63: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Frakturrisikofaktoren.....	276
Tabelle 64: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Frakturrisikofaktoren.....	279
Tabelle 65: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Frakturrisikofaktoren.....	282
Tabelle 66: Charakterisierung der Studienpopulationen – Anzahl und Lokalisation bestehender Frakturen.....	284
Tabelle 67: Charakterisierung der Studienpopulationen – Knochenmineraldichte.....	287

Tabelle 68: Charakterisierung der Studienpopulationen – Vorbehandlung	290
Tabelle 69: Charakterisierung der Studienpopulationen – Kotherapien und Abbruchraten ..	293
Tabelle 70: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte (Studienpool für die Prüfung der Ähnlichkeitsannahme)	296
Tabelle 71: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte (indirekter Vergleich: Alendronat vs. Zoledronat).....	298

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: In vorliegender Datensituation betrachtete indirekte und direkte Vergleiche	9
Abbildung 2: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion	55
Abbildung 3: Flussdiagramm zur Übersicht über den Studienpool	66
Abbildung 4: Potenzielles Netzwerk aus Studien mit Patientinnen mit hohem und mittlerem Frakturrisiko	73
Abbildung 5: In vorliegender Datensituation betrachtete indirekte und direkte Vergleiche ...	75
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven mit 95 %-Konfidenzintervallen (Zeitpunkte: 12, 24 und 36 Monate) für den Endpunkt Frakturen im Bereich der Hüfte aus der Studie FREEDOM (Full Analysis Set [FAS]; Datenschnitt: 04.11.2008)	299
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Frakturen im Bereich der Hüfte aus der Studie HORIZON-PFT (Intention-to-treat[ITT]-Population; Datenschnitt: 05.09.2006)	299
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven mit 95 %-Konfidenzintervallen (Zeitpunkte: 12, 24 und 36 Monate) für den Endpunkt distale Radiusfrakturen (Unterarmfrakturen) aus der Studie FREEDOM (Full Analysis Set [FAS]; Datenschnitt: 04.11.2008)	300
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven mit 95 %-Konfidenzintervallen (Zeitpunkte: 12, 24 und 36 Monate) für den Endpunkt distale Radiusfrakturen (Handgelenksfrakturen) aus der Studie FREEDOM (Full Analysis Set [FAS]; Datenschnitt: 04.11.2008)	300
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt distale Radiusfrakturen (Handgelenksfrakturen) aus der Studie HORIZON-PFT (Intention-to-treat[ITT]-Population; Datenschnitt: 05.09.2006)	301
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven mit 95 %-Konfidenzintervallen (Zeitpunkte: 12, 24 und 36 Monate) für den Endpunkt symptomatische Wirbelkörperfrakturen aus der Studie FREEDOM (Full Analysis Set [FAS]; Datenschnitt: 04.11.2008)	301
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt symptomatische Wirbelkörperfrakturen aus der Studie HORIZON-PFT (Intention-to-treat[ITT]-Population; Datenschnitt: 05.09.2006)	302
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven mit 95 %-Konfidenzintervallen (Zeitpunkte: 12, 24 und 36 Monate) für den Endpunkt nicht vertebrale symptomatische Frakturen aus der Studie FREEDOM (Full Analysis Set [FAS]; Datenschnitt: 04.11.2008)	302
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt nicht vertebrale symptomatische Frakturen aus der Studie HORIZON-PFT (Intention-to-treat[ITT]-Population; Datenschnitt: 05.09.2006)	303
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven mit 95 %-Konfidenzintervallen (Zeitpunkte: 12, 24 und 36 Monate) für die Einzelkomponente Oberarmfrakturen des kombinierten Endpunkts nicht vertebrale symptomatische Frakturen aus der Studie FREEDOM (Full Analysis Set [FAS]; Datenschnitt: 04.11.2008)	303

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven mit 95 %-Konfidenzintervallen (Zeitpunkte: 12, 24 und 36 Monate) für die Einzelkomponente proximale Oberarmfrakturen des kombinierten Endpunkts nicht vertebrale symptomatische Frakturen aus der Studie FREEDOM (Full Analysis Set [FAS]; Datenschnitt: 04.11.2008)	304
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven mit 95 %-Konfidenzintervallen (Zeitpunkte: 12, 24 und 36 Monate) für die Einzelkomponente Rippenfrakturen des kombinierten Endpunkts nicht vertebrale symptomatische Frakturen aus der Studie FREEDOM (Full Analysis Set [FAS]; Datenschnitt: 04.11.2008).....	304
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für die Einzelkomponente Rippenfrakturen des kombinierten Endpunkts nicht vertebrale symptomatische Frakturen aus der Studie HORIZON-PFT (Intention-to-treat[ITT]-Population; Datenschnitt: 05.09.2006)	305
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven mit 95 %-Konfidenzintervallen (Zeitpunkte: 12, 24 und 36 Monate) für die Einzelkomponente Beckenfrakturen des kombinierten Endpunkts nicht vertebrale symptomatische Frakturen aus der Studie FREEDOM (Full Analysis Set [FAS]; Datenschnitt: 04.11.2008).....	305
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für die Einzelkomponente Armfrakturen des kombinierten Endpunkts nicht vertebrale symptomatische Frakturen aus der Studie HORIZON-PFT (Intention-to-treat[ITT]-Population; Datenschnitt: 05.09.2006)	306
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt symptomatische Wirbelkörperfrakturen in der Studie VERO (Full Analysis Set [FAS]; Datenschnitt: 03.12.2016).....	306
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt nicht vertebrale symptomatische Frakturen aus der Studie VERO (Full Analysis Set [FAS]; Datenschnitt: 03.12.2016)..	307

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AFF	atypische Femurfraktur
ANOVA	Analysis of Variance (Varianzanalyse)
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)
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FRAX	Fracture Risk Assessment Tool
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
I.E.	Internationale Einheit
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation carried forward
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
Mini-OQLQ	Mini Osteoporosis Quality of Life Questionnaire
NMA	Netzwerk-Metaanalyse
NRS	Numerical Rating Skale
ONJ	Osteonecrosis of the Jaw (Osteonekrose des Kiefers)
OPAQ-SV	Osteoporosis Assessment Questionnaire Short Version
PMO	postmenopausale Osteoporose
PT	bevorzugter Begriff
QCT	Quantitative computed Tomography
QDR	Quantitative digital Radiography
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SD	Standardabweichung
SERM	selektiver Östrogen-Rezeptor-Modulator
SMD	Standardized Mean Difference (standardisierte Mittelwertdifferenz)

Abkürzung	Bedeutung
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Nutzenbewertung gliedert sich in mehrere Kapitel. Die Kapitel 1 bis 6 enthalten eine Übersicht der Nutzenbewertung, das heißt zu Hintergrund, Fragestellung, Methodik und Ergebnissen sowie zum Fazit. Das Kapitel A3 enthält die wesentlichen Ergebnisse zur Nutzenbewertung von Bisphosphonaten, Teriparatid und Denosumab bei postmenopausaler Osteoporose. Die Kapitel A7 bis A11 enthalten im Wesentlichen Informationen auf Studienebene. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 1 bis 6 – Übersicht der Nutzenbewertung	
Kapitel 1	Hintergrund
Kapitel 2 bis 4	Fragestellung und Methodik, Ergebnisse
Kapitel 5 und 6	Einordnung des Arbeitsergebnisses und Fazit
Kapitel A1 und A2 – Projektverlauf und Methodik gemäß Berichtsplan	
Abschnitt A1.1	zeitlicher Verlauf des Projekts
Abschnitt A1.2	Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf
Abschnitt A2.1	Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung
Abschnitt A2.2 und A2.3	Informationsbeschaffung, Informationsbewertung und Synthese
Kapitel A3 – Details der Ergebnisse	
Abschnitt A3.1.1 und A3.1.2	Informationsbeschaffung
Abschnitt A3.1.3, A3.1.4 und A3.2	<ul style="list-style-type: none"> ▪ resultierender Studienpool gesamt ▪ Studien ohne berichtete Ergebnisse ▪ Eignung der Studien für eine Netzwerk-Metaanalyse
Abschnitt A3.3 bis A3.5	in der vorliegenden Datensituation resultierende Vergleiche
Kapitel A4 bis A6 – Reflexion des Vorgehens	
Kapitel A4	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichtsarbeiten ▪ Würdigung der Anhörungen zum Berichtsplan und zum Vorbericht
Kapitel A5 und A6	zitierte Literatur, Studienlisten
Kapitel A7 bis A13 – Dokumentationen zur Nutzenbewertung	
Kapitel A7	Informationen zu Studien ohne Brückenkomparator <ul style="list-style-type: none"> ▪ Charakterisierung der Studien
Kapitel A8	Informationen zu Studien mit Therapiesequenz <ul style="list-style-type: none"> ▪ Charakterisierung der Studien
Kapitel A9	Informationen zum Studienpool für die Prüfung der Ähnlichkeitsannahme <ul style="list-style-type: none"> ▪ Charakterisierung der Studien ▪ Charakterisierung der Interventionen ▪ Populationen gemäß Studienplanung ▪ Charakterisierung der Studienpopulationen, insbesondere der krankheitsspezifischen Merkmale ▪ Matrix der patientenrelevanten Endpunkte
Kapitel A10	Informationen zum Studienpool für den potenziellen indirekten Vergleich von Bisphosphonaten untereinander <ul style="list-style-type: none"> ▪ Matrix der patientenrelevanten Endpunkte
Kapitel A11	Kaplan-Meier-Kurven zu Ereigniszeitanalysen
Kapitel A12 und A13	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bislang unveröffentlichte Informationen von pharmazeutischen Unternehmen ▪ Suchstrategien
Kapitel A14	Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen

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]. Für die Routineanwendung in der Osteoporosedagnostik soll die DXA-Messung verwendet werden [5]. Knochendichtemessungen am proximalen Femur und an der Lendenwirbelsäule werden bevorzugt, wobei Messungen an der Wirbelsäule durch z. B. altersbedingt degenerierte Wirbelkörper für die Osteoporose nur eingeschränkt interpretierbare Werte liefern können [1,5].

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 niedrig traumatischen Ereignis auf, wird eine manifeste Osteoporose festgestellt [5,10]. Bei vielen Frauen besteht jedoch beim Auftreten solcher Frakturen kein T-Wert der Knochendichte (BMD) $\leq -2,5$ (Definitionsgrenze der WHO [1]). Die BMD allein kann 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 der 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 einem BMD T-Score < -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 ist eine Zunahme der Knochendichte 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 internationalen und britischen Leitlinien wird zum Zeitpunkt der Erstellung des Abschlussberichts eine Behandlung mit einem oralen Bisphosphonat (Alendronat, Risedronat oder Ibandronat) als Erstlinientherapie empfohlen [8,9]. Bisphosphonate in intravenös zu verabreichender Formulierung (Zoledronat oder Ibandronat) sowie Denosumab stellen ebenfalls mögliche Optionen für die (Erstlinien-)Therapie dar [9,10]. Insbesondere für Patientinnen, bei denen Kontraindikationen oder Intoleranzen gegenüber oralen Bisphosphonaten bestehen, werden diese Wirkstoffe empfohlen [8-10]. Der anabole Wirkstoff Teriparatid wird bei hohem [8] oder sehr hohem Frakturrisiko [9,10] 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 auswirken [17-22]. Bislang ist unklar, wie sich die oben genannten Prüfsubstanzen untereinander bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose mit Blick auf patientenrelevante Endpunkte auch 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 Methoden

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung bildeten postmenopausale Frauen, bei denen eine Behandlungsindikation der postmenopausalen Osteoporose besteht. Dabei basierte die Definition der Population nicht ausschließlich auf der Knochendichtemessung, sondern bezog klinische Faktoren mit ein (z. B. Alter, Frakturen in der [Familien-]Anamnese). Bisphosphonate, Teriparatid und Denosumab zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose sollten untereinander verglichen werden und waren damit sowohl Prüf- als auch Vergleichsintervention.

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Gesamtmortalität
- Frakturen
 - Frakturen im Bereich der Hüfte
 - distale Radiusfrakturen
 - symptomatische Wirbelkörperfrakturen
 - nicht vertebrale 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

Es wurden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 2 Jahren in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Die systematische Literaturrecherche nach Studien wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Parallel erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Database of Systematic Reviews.

Darüber hinaus wurden folgende Informationsquellen und Suchtechniken berücksichtigt: Studienregister, Herstelleranfragen, öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden, die G-BA- und IQWiG-Website, die Sichtung von Referenzlisten, aus Anhörungsverfahren zur Verfügung gestellte Dokumente und Autorenanfragen.

Die Selektion relevanter Studien erfolgte von 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst. Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Zur Einschätzung der qualitativen Ergebnissicherheit wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Kriterien des Verzerrungspotenzials bewertet und das Verzerrungspotenzial jeweils als niedrig oder hoch eingestuft. Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Endpunkten geordnet beschrieben.

Über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus wurden Metaanalysen und Sensitivitätsanalysen durchgeführt sowie Effektmodifikatoren untersucht, sofern die methodischen Voraussetzungen erfüllt waren.

Für jeden Endpunkt wurde eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens und (höheren) Schadens in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen: Es lag entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall trat ein, wenn keine Daten vorlagen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zuließen. In diesem Fall wurde die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

Abschließend erfolgte eine endpunktübergreifende Bewertung des Nutzens und Schadens.

Die für die vorliegende Nutzenbewertung geplante Methodik der Netzwerk-Metaanalysen erforderte die Überprüfung der Ähnlichkeit der Studien, die in das Netzwerk eingehen sollten. Um eine hinreichende Ähnlichkeit der Studien im Studienpool zu gewährleisten, sollte als zentraler Faktor für die Ähnlichkeitsannahme das Frakturrisiko der eingeschlossenen Patientinnen eingeschätzt werden. Das Vorliegen von Angaben zu den 4 Faktoren Alter, T-Wert, Body-Mass-Index (BMI) (bzw. Größe und Gewicht) und bereits bestehende Frakturen wurde als Mindestanforderung an die vorliegenden Informationen in den Studien festgelegt, um das Frakturrisiko und die Ähnlichkeit der Studien hinsichtlich des Frakturrisikos der Patientinnen hinreichend sicher einschätzen zu können. Anhand dieser Angaben wurde zunächst eine qualitative Einschätzung des Frakturrisikos der eingeschlossenen Patientinnen in der Gesamtschau dieser Patientencharakteristika vorgenommen. Um die beschriebene qualitative Einschätzung des Frakturrisikos zu objektivieren, wurde zudem das 10-Jahres-Frakturrisiko für major osteoporotische Frakturen (hüftnahe Frakturen, klinische Wirbelkörperfrakturen, Oberarmfrakturen und Unterarmfrakturen) mit dem Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) näherungsweise berechnet [23-25]. Die Berechnungen basierten auf den Angaben zu den 4 oben benannten Faktoren unter Berücksichtigung der Region, in der die Studien durchgeführt wurden.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Informationsbeschaffung ergab 37 für die Fragestellung relevante randomisierte kontrollierte Studien. Die letzte Suche in bibliografischen Datenbanken fand am 04.12.2019 und in Studienregistern am 08.01.2020 statt.

Es wurden keine relevanten Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert. Jedoch fehlten relevante Studienunterlagen zu Risedronat zu 17 Studien aufgrund einer unvollständigen Datenübermittlung des Herstellers, wobei sich für 2 dieser Studien in weiteren Prüfschritten herausgestellt hat, dass sie das Einschlusskriterium E8 (Mindestdauer) nicht erfüllten. Zwölf der verbleibenden 15 Studien verglichen Risedronat mit Placebo und wären demnach für ein Netzwerk potenziell relevant. Eine Verzerrung durch Publikationsbias ist für die Intervention Risedronat daher wahrscheinlich. Folglich wurde für die Intervention Risedronat kein Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt für einen Nutzen bzw. Schaden abgeleitet [26] (Ausnahme: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen aus dem Vergleich Teriparatid gegenüber Risedronat; siehe Abschnitt 4.3.5).

Nach der Identifizierung der verfügbaren Studien und Dokumente zu den Studien wurde der Studienpool auf die Eignung der Studien für eine Netzwerk-Metaanalyse überprüft. Von den 37 Studien im Studienpool konnten insgesamt 18 Studien nicht für weitere Prüfschritte herangezogen werden. In 16 der 18 Studien lagen weder direkte Vergleiche der interessierenden Interventionen vor, noch stellten die jeweiligen Vergleichsinterventionen einen geeigneten Brückenkomparator für indirekte Vergleiche im Studienpool dar, da keine andere Studie eine ähnliche Vergleichsintervention führte. Zwei der 18 Studien betrachten als Intervention eine Therapiesequenz mit mehreren aufeinanderfolgenden Wirkstoffen (Teriparatid gefolgt von Raloxifen). Diese beiden Studien werden mangels relevanter Vergleichsintervention nicht betrachtet.

Es verblieben damit 19 Studien im Studienpool, für die die Prüfung der Ähnlichkeitsannahme für die Netzwerk-Metaanalyse erfolgen sollte. Als zentraler Faktor für die Ähnlichkeitsannahme sollte das Frakturrisiko der in den Studien eingeschlossenen Patientinnen eingeschätzt werden. Die 4 Faktoren Alter, T-Wert, Body-Mass-Index (BMI) (bzw. Größe und Gewicht) und bereits bestehende Frakturen spielen eine wesentliche Rolle zur Einschätzung des Frakturrisikos [1,5,23]. Das Vorliegen von Angaben zu diesen 4 Faktoren wurde daher als Mindestanforderung an die vorliegenden Informationen in den Studien festgelegt, um das Frakturrisiko und die Ähnlichkeit der Studien hinsichtlich des Frakturrisikos der Patientinnen hinreichend sicher einschätzen zu können. In insgesamt 8 der 19 Studien lagen jedoch nicht zu allen 4 als Mindestanforderung definierten Faktoren Informationen vor. Eine Beurteilung des Frakturrisikos war somit nicht verlässlich möglich. Diese 8 Studien wurden daher aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Es ist anzumerken, dass in diesen 8 Studien nur sehr begrenzte Informationen zu einzelnen patientenrelevanten Endpunkten vorlagen. Der

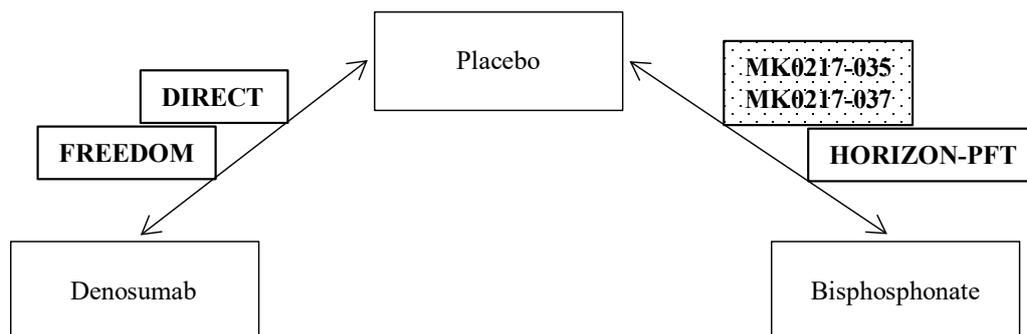
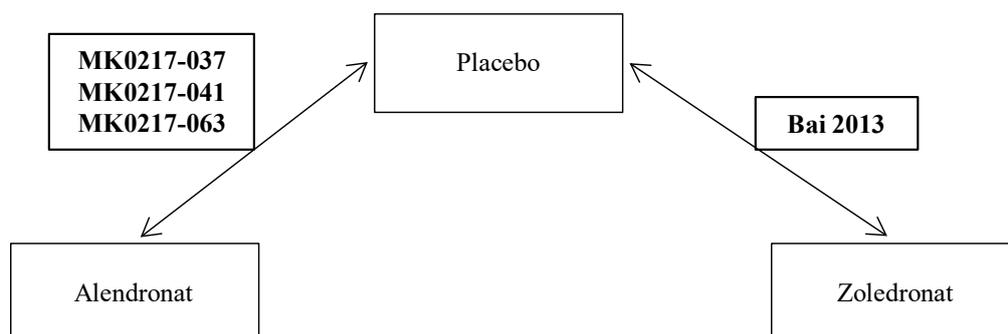
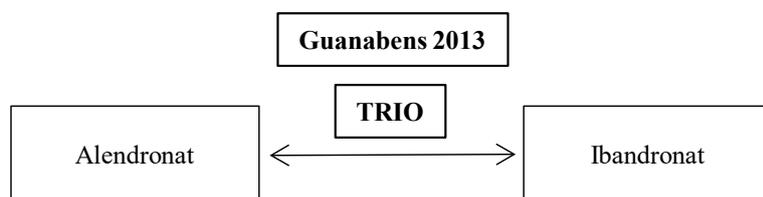
Ausschluss dieser Studien aus der weiteren Betrachtung führte demnach nicht dazu, dass relevante Informationen für die Nutzenbewertung nicht dargestellt wurden.

Insgesamt verblieben somit 11 Studien, für die die Ähnlichkeitsprüfung vorgenommen werden konnte.

Aus der gemeinsamen Betrachtung der qualitativen Einschätzung des Frakturrisikos anhand der oben beschriebenen 4 Faktoren Alter, T-Wert, Body-Mass-Index (BMI) (bzw. Größe und Gewicht) und bereits bestehende Frakturen sowie einer quantitativen Einschätzung des Frakturrisikos mittels Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) (siehe Details in Abschnitt A3.2) ergab sich für diese 11 Studien die folgende Einstufung.

- In den Studien HORIZON-PFT, DIRECT, FREEDOM und VERO wurde das Frakturrisiko der Patientinnen als insgesamt hoch eingeschätzt.
- In den Studien MK0217-037, -041, -063, Bai 2013 und Guanabens 2013 wurde das Frakturrisiko der Patientinnen im Vergleich zu den oben genannten Studien als niedriger eingestuft.
- Für die Studien MK0217-035 und TRIO wurde von einem mittleren Frakturrisiko der Patientinnen ausgegangen.

In der vorliegenden Datensituation konnte kein vollständiges Netzwerk mit Anbindung aller Wirkstoffe gebildet werden. Abbildung 1 zeigt die betrachteten indirekten und direkten Vergleiche.

Denosumab vs. Bisphosphonate: Indirekter Vergleich**Teriparatid vs. Risedronat: Direkter Vergleich****Bisphosphonate untereinander****Indirekter Vergleich^a****Direkter Vergleich**

a. Der indirekte Vergleich Bisphosphonate untereinander wird nicht durchgeführt. Details sind im folgenden Fließtext bzw. in Abschnitt 4.4 beschrieben.

Kasten mit gepunktetem Hintergrund: Die Studien MK0217-035 und MK0217-037 werden im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse hinzugenommen, da das Frakturrisiko im Unterschied zu den anderen 3 Studien des Vergleichs Denosumab vs. Bisphosphonate nicht als hoch eingeschätzt wurde.

Studienbezeichnungen sind jeweils in Großbuchstaben bzw. fett dargestellt.

Abbildung 1: In vorliegender Datensituation betrachtete indirekte und direkte Vergleiche

Insgesamt wurden basierend auf der vorliegenden Datenbasis die folgenden Vergleiche betrachtet.

▪ **Vergleich Denosumab vs. Bisphosphonate**

Zwischen den Interventionen Denosumab und Bisphosphonate ergab sich ein adjustierter indirekter Vergleich über den Brückenkomparator Placebo. Hierbei wurden zunächst die 3 hinsichtlich des Frakturrisikos ähnlichen Studien mit Patientinnen mit hohem Frakturrisiko betrachtet. Auch die weiteren zur Prüfung der Ähnlichkeit berücksichtigten Faktoren (siehe Abschnitt A3.2) wurden für diese Studien als hinreichend ähnlich angesehen. Auf der Kante Denosumab-Placebo waren dies die Studien DIRECT und FREEDOM. Auf der Kante Placebo-Bisphosphonat(e) wurde demnach zunächst nur die Studie HORIZON-PFT, zum Vergleich von Zoledronat mit Placebo, betrachtet. Als Hauptanalyse wurde somit ein adjustierter indirekter Vergleich zwischen Denosumab und Zoledronat untersucht.

In einer ergänzenden Sensitivitätsanalyse wurden die Studien mit Patientinnen mit hohem und mittlerem Frakturrisiko gemeinsam untersucht. Eine hinreichende Ähnlichkeit der Studien hinsichtlich der weiteren berücksichtigten Faktoren war gegeben. In der Sensitivitätsanalyse wird auf der Kante Bisphosphonat(e)-Placebo zusätzlich zur Studie HORIZON-PFT die Studie MK0217-035 zum Vergleich von Alendronat mit Placebo hinzugenommen. Für diese Studie wurde das Frakturrisiko der Patientinnen als mittel eingeschätzt. Zudem wird auf dieser Kante deren Schwesterstudie MK0217-037 miteinbezogen, für die sich zumindest nach qualitativer Einschätzung ein zur Studie MK0217-035 vergleichbares Frakturrisiko der eingeschlossenen Patientinnen ergab. In der Sensitivitätsanalyse wurde somit ein adjustierter indirekter Vergleich von Denosumab gegenüber Zoledronat und Alendronat betrachtet. Diese Analysen können nur für die Endpunkte durchgeführt werden, für die in den Studien MK0217-035 und -037 Daten vorliegen. Die Ergebnisse der Haupt- und der Sensitivitätsanalyse werden in Abschnitt 4.2 beschrieben.

▪ **Vergleich Teriparatid vs. Risedronat**

Die Studie VERO, für die das Frakturrisiko der Patientinnen als hoch eingeschätzt wurde, konnte nicht über einen gemeinsamen Knoten im Sinne eines Netzwerks bzw. mit anderen Studien als indirekter Vergleich verbunden werden. Die Ergebnisse zum Vergleich von Teriparatid mit Risedronat wurden separat als direkter Vergleich dargestellt. Dadurch, dass kein Anschluss an ein Netzwerk bestand und für die separate Darstellung der Ergebnisse zu diesem Vergleich alle Studien vorlagen, spielte die Unvollständigkeit der Herstellerunterlagen für Risedronat hier keine Rolle. Für den direkten Vergleich von Teriparatid gegenüber Risedronat waren die Herstellerunterlagen vollständig. Die Ergebnisse werden in Abschnitt 4.3 beschrieben.

▪ Vergleich Bisphosphonate untereinander

Aus den Studien mit niedrigem Frakturrisiko der Patientinnen ergab sich die Möglichkeit eines adjustierten indirekten Vergleichs von Alendronat (Studien MK0217-037, -041, -063) vs. Zoledronat (Studie Bai 2013) über den Brückenkomparator Placebo. Dieser adressierte einen Vergleich von 2 Bisphosphonaten untereinander. Der adjustierte indirekte Vergleich wurde jedoch aufgrund der fehlenden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten in den Studien nicht durchgeführt. Dies wird ausführlich in Abschnitt 4.4 beschrieben.

Zudem ergab sich aus den Studien Guanabens 2013 (Alendronat vs. Ibandronat) und TRIO (Alendronat vs. Ibandronat vs. Risedronat), für die das Frakturrisiko der eingeschlossenen Patientinnen als niedrig bzw. mittel eingeschätzt wurde, ein direkter Vergleich der Bisphosphonate Alendronat vs. Ibandronat im Sinne einer potenziell metaanalytischen Betrachtung. Der zusätzliche Risedronat-Arm der Studie TRIO ging in diese Betrachtung nicht ein. Die Durchführung einer Metaanalyse war in der vorliegenden Datensituation allerdings nicht möglich. Die Datensituation sowie die vorliegenden Ergebnisse werden ebenfalls in Abschnitt 4.4 beschrieben.

Tabelle 2 zeigt eine Übersicht über die final berücksichtigten 11 Studien mit der Zuordnung zu den jeweils betrachteten Vergleichen.

Tabelle 2: Final berücksichtigte Studien und Zuordnung zu den direkten und indirekten Vergleichen

Aufgrund mangelnder Datenverfügbarkeit nicht durchgeführter Vergleich	
Studie (Studienbeginn)	Vergleich
MK0217-037 (1991)	adjustierter indirekter Vergleich von Alendronat vs. Zoledronat (Abschnitt 4.4)
MK0217-041 (1991)	
MK0217-063 (1993)	
Bai 2013 (2008)	
In vorliegender Datensituation durchgeführte Vergleiche	
Studie (Studienbeginn)	Vergleich
DIRECT (2008)	adjustierter indirekter Vergleich Denosumab vs. Zoledronat (Abschnitt 4.2)
FREEDOM (2004)	
HORIZON-PFT (2002)	
MK0217-035 (1991)	Sensitivitätsanalyse zum adjustierten indirekten Vergleich Denosumab vs. Zoledronat und Alendronat (Abschnitt 4.2)
MK0217-037 (1991)	
VERO (2012)	direkter Vergleich Teriparatid vs. Risedronat (Abschnitt 4.3)
TRIO (2007)	direkter Vergleich von Alendronat vs. Ibandronat (Abschnitt 4.4)
Guanabens 2013 (2007)	

4.2 Vergleich Denosumab vs. Bisphosphonate

In der vorliegenden Datensituation besteht der Studienpool zur Untersuchung von Denosumab gegenüber Bisphosphonaten aus 3 hinreichend ähnlichen Studien mit Patientinnen mit hohem Frakturrisiko (DIRECT, FREEDOM, HORIZON-PFT). 2 weitere Studien mit Patientinnen mit mittlerem Frakturrisiko (MK0217-035 und MK0217-037) werden in einer Sensitivitätsanalyse hinzugenommen (siehe Tabelle 19 und Tabelle 20 in Abschnitt A3.2). Für die Studien standen grundsätzlich Daten für einen adjustierten indirekten Vergleich zur Verfügung.

4.2.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Studiendesign

Die Studien FREEDOM [27], HORIZON-PFT [28], MK0217-035 [29] und MK0217-037 [29] bzw. die für den vorliegenden Vergleich relevanten Studienarme der Studie DIRECT [30] wurden doppelblind durchgeführt. Die Studien waren multizentrisch angelegt, wobei die Studie DIRECT ausschließlich in Japan, die Studie MK0217-035 ausschließlich in den USA, die anderen 3 Studien hingegen weltweit durchgeführt wurden. Der Studienbeginn der ältesten Studien lag im Jahr 1991 (MK0217-035, MK0217-037) und 2002 (HORIZON-PFT), die jüngste Studie startete 2008 (DIRECT). Die Dauer der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Studienphase beträgt in allen Studien entweder 2 oder 3 Jahre.

Mit 7736 bzw. 7808 Patientinnen umfassten die Studien HORIZON-PFT bzw. FREEDOM die größten Patientinnenpopulationen im Vergleich zu den anderen eingeschlossenen Studien.

Die Studien DIRECT und FREEDOM untersuchten die Intervention Denosumab (60 mg alle 6 Monate) gegenüber Placebo. Die Studie DIRECT umfasste zudem einen Alendronat-Arm, in dem 35 mg/Woche Alendronat verabreicht wurde. Diese Dosierung entspricht nicht der Zulassung von Alendronat [31,32]. Der Alendronat-Arm der Studie DIRECT ist für die vorliegende Nutzenbewertung daher nicht relevant und wird nachfolgend nicht mehr dargestellt. Die Studie HORIZON-PFT untersuchte die Intervention Zoledronat (5 mg/Jahr) gegenüber Placebo. Die Studien MK0217-035 und MK0217-037 verglichen Alendronat in täglichen Dosierungen von 5 mg, 10 mg sowie 20 mg gegenüber Placebo. Die Dosierungen 5 mg und 20 mg entsprechen nicht der Zulassung von Alendronat [31,32]. Die Studienarme Alendronat 5 mg und 20 mg sind für die Nutzenbewertung daher nicht relevant und werden nachfolgend nicht mehr dargestellt.

Als primäre Endpunkte wurden in den Studien Wirbel- und / oder Hüftfrakturen (DIRECT, FREEDOM, HORIZON-PFT) bzw. die BMD an der Lendenwirbelsäule (MK0217-035, MK0217-037) untersucht. Weitere erhobene patientenrelevante Endpunkte waren Nebenwirkungen, in den Studien FREEDOM und HORIZON-PFT auch weitere patientenrelevante Frakturrendpunkte, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Schmerzen oder Funktionseinschränkung.

Studienpopulationen

Mit Ausnahme der Studie DIRECT umfassten die Studienpopulationen ausschließlich Frauen, zum Großteil kaukasischer Abstammung.

Das mittlere Alter der Patientinnen lag in den Studien zwischen 69 und 73 Jahren bzw. bei 63 und 64 Jahren in den Studien MK0217-035 und MK0217-037. Der Frakturrisikofaktor BMI war zwischen den Studien leicht unterschiedlich mit mittleren Werten zwischen 22 bis 26 kg/m². Angaben zum mittleren Körpergewicht (59 bis 64 kg) und zur Körpergröße der Patientinnen (153 bis 160 cm) lagen mit Ausnahme der Studie DIRECT für alle Studien vor.

In allen Studien fanden sich Angaben zur BMD am Schenkelhals (mittlerer T-Wert zwischen -2,2 bis -2,7) sowie – mit Ausnahme der Studie HORIZON-PFT – zur BMD der Patientinnen an der Lendenwirbelsäule (mittlerer T-Wert < -2,5 bzw. -2,8).

Zu weiteren Frakturrisikofaktoren liegen in den Studien nur vereinzelt Informationen vor. So finden sich beispielsweise zur 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit einer Fraktur nur in 1 Studie (FREEDOM), zur Familienanamnese hinsichtlich Osteoporose nur in 2 Studien (MK0217-035, MK0217-037) Angaben. In den Studien MK0217-035, MK0217-037 und FREEDOM wiesen im Mittel zwischen 17 bis 28 % der Patientinnen bestehende Wirbelkörperfrakturen auf, in der Studie HORIZON-PFT lag der Anteil bei 63 %, in der Studie DIRECT bei 98 %. Die Anzahl der Patientinnen mit bestehenden Nicht-Wirbelkörperfrakturen wird nur in der Studie FREEDOM berichtet (ca. 39 %). Zur Anzahl der Patientinnen mit bestehenden Hüftfrakturen liegen in keiner der Studien Angaben vor.

Mit Ausnahme der Studie DIRECT liegen in den Studien Angaben zu Patientinnen mit relevanter Behandlung zu Studienbeginn vor. Etwa 13 % der in den Studien MK0217-035 und MK0217-037, etwa 21 % der in der Studie HORIZON-PFT sowie etwa 2 % der in der Studie FREEDOM eingeschlossenen Patientinnen waren mit Hormonen bzw. Hormonersatztherapie vorbehandelt. In den Studien HORIZON-PFT und FREEDOM wurden auch mit Bisphosphonaten (15 % bzw. 13 %) oder SERMs vorbehandelte Patientinnen (11 % bzw. 2 %) eingeschlossen. Zur Dauer der Vorbehandlung liegen jedoch in keiner der 5 Studien Angaben vor.

Der Anteil der Patientinnen, die die Studie vorzeitig abbrachen, war zwischen den Studien vergleichbar (13 bis 17 %). Nur für die Studie FREEDOM liegen auch Angaben dazu vor, wie viele Patientinnen die Behandlung mit der Studienmedikation vorzeitig abbrachen (etwa 7 %).

4.2.2 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte

Aus 3 Studien sowie 2 in der Sensitivitätsanalyse hinzugenommenen Studien konnten Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert werden. Tabelle 3 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien.

In den Studien FREEDOM und HORIZON-PFT wurden Daten zu allen patientenrelevanten Endpunkten mit Ausnahme des Endpunkts symptomatische atypische Femurfrakturen berichtet. In der Studie DIRECT wurden nur zum Endpunkt Gesamtmortalität, Frakturen im Bereich der Hüfte, nicht vertebrale symptomatische Frakturen sowie Endpunkte zu Nebenwirkungen Daten berichtet. Ergebnisse zu UEs des Gastrointestinaltrakts wurden in der Studie DIRECT für einzelne bevorzugte Begriffe (PTs) berichtet, diese bilden jedoch die Systemorganklasse (SOC) UEs des Gastrointestinaltrakts nicht hinreichend ab und waren daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar.

Für die Endpunkte Schmerzen, Funktionseinschränkung, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Osteonekrosen des Kiefers und symptomatische atypische Femurfrakturen war kein indirekter Vergleich durchführbar. Dies wird im Folgenden erläutert.

Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in den Studien FREEDOM und HORIZON-PFT unterschiedliche Instrumente eingesetzt (FREEDOM: OPAQ-SV; HORIZON-PFT: Mini-OQLQ). Die Struktur der Instrumente (Art und Auswertung der erhobenen Domänen) war nicht hinreichend vergleichbar. Eine zusammengefasste Auswertung der Einzelfragen ist nicht möglich. Ein Vergleich einzelner Subskalen ist ebenfalls nicht möglich, da die Fragen zu unterschiedlich konstruiert sind. Eine Auswertung eines Gesamtscores liegt für den Mini-OQLQ (Studie HORIZON-PFT) nicht vor bzw. ist für das Instrument OPAQ-SV (Studie FREEDOM) nicht vorgesehen. Ungeachtet der Prüfung der Validität dieser Instrumente war für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität daher kein indirekter Vergleich möglich. Für den Endpunkt symptomatische atypische Femurfrakturen waren keine für den indirekten Vergleich geeigneten Ergebnisse vorhanden, da dieser Endpunkt in der Studie HORIZON-PFT nicht erhoben wurde und somit nicht auf beiden Seiten des indirekten Vergleichs Daten vorlagen. Die Endpunkte Schmerzen und Funktionseinschränkungen wurden in den Studien FREEDOM und HORIZON-PFT erhoben, indem den Patientinnen verschiedene Fragen hinsichtlich Rückenschmerzen und Einschränkungen aufgrund von Rückenschmerzen gestellt wurden (Studie FREEDOM: Back Pain and Limited Activity Days Questionnaire; Studie HORIZON-PFT: Quarterly Back Pain Questionnaire). Für beide Endpunkte Schmerzen und Funktionseinschränkung sowie auch für den Endpunkt Osteonekrosen des Kiefers war die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines indirekten Vergleichs nicht erfüllt (siehe Abschnitt 4.2.3).

In den Studien MK0217-035 und MK0217-037, die in einer Sensitivitätsanalyse hinzugenommen wurden, wurden einzig zu den Endpunkten Gesamtmortalität, SUEs und Abbruch wegen UEs Daten berichtet und waren für die Nutzenbewertung verwertbar bzw. ein indirekter Vergleich für diese Endpunkte durchführbar. Andere patientenrelevante Endpunkte wurden in den Studien MK0217-035 und MK0217-037 nicht erhoben bzw. es lagen für den Endpunkt UEs des Gastrointestinaltrakts keine verwertbaren Daten vor.

Tabelle 3: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte (indirekter Vergleich: Denosumab vs. Zoledronat bzw. Denosumab vs. Zoledronat und Alendronat)

Studie	Endpunkte													
	Gesamtmortalität	Frakturen ^a				Schmerzen	Funktionseinschränkung	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	Osteonekrosen des Kiefers	Symptomatische atypische Femurfrakturen	UEs des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs und SUEs)	
		Frakturen im Bereich der Hüfte	Distale Radiusfrakturen	Symptomatische Wirbelkörperfrakturen	Nicht vertebrale symptomatische Frakturen									
Denosumab														
DIRECT	●	●	–	– ^b	●	–	–	–	●	●	●	●	○ ^c	
FREEDOM	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	–	●	
Bisphosphonate, Zoledronat														
HORIZON-PFT	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	–	●	
Indirekter Vergleich durchführbar^d	ja	ja	ja	ja	ja	nein	nein	nein	ja	ja	nein	nein	ja	
Ergänzende Sensitivitätsanalyse (Hinzunahme der Studien mit Patientinnen mit mittlerem Frakturrisiko)														
Bisphosphonate, Alendronat														
MK0217-035	●	–	–	–	–	–	–	–	●	●	–	–	○ ^c	
MK0217-037	●	–	–	–	–	–	–	–	●	●	–	–	○ ^c	
Indirekter Vergleich in der Sensitivitätsanalyse durchführbar^d	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	ja	nein	nein	nein	
<p>a. Endpunkte zu Frakturen werden dann für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen, wenn sie in adäquater Operationalisierung als Wirksamkeitsendpunkt erhoben wurden. Ergebnisse zu Frakturen, die im Rahmen der UE-/SUE-Auswertung z. B. als einzelne PTs berichtet wurden, werden nicht herangezogen, weil zum einen unklar ist, ob es sich bei diesen um niedrig traumatische osteoporosetypische Frakturen handelt. Zum anderen ist die Auswertung im Rahmen der UEs/SUEs nicht hinreichend mit einer klar definierten und systematischen Erfassung von Frakturen als Wirksamkeitsendpunkt vergleichbar. Eine Angabe zu den Studien, in denen Frakturen als UE bzw. SUE ausgewertet wurden, ist Tabelle 59 zu den Studiencharakteristika zu entnehmen.</p> <p>b. Wirbelkörperfrakturen wurden erhoben, jedoch nicht separat als symptomatische Wirbelkörperfrakturen</p> <p>c. Es wurden lediglich Ereignisse einzelner PTs, aber keine Ergebnisse zur SOC gastrointestinale Erkrankungen (codiert nach MedDRA) berichtet.</p> <p>d. Gründe für Nichtdurchführbarkeit indirekter Vergleiche siehe Ausführungen im Text</p> <p>e. Für die UE-Erhebung wurde nicht die MedDRA-Codierung, sondern ein anderes Codiersystem verwendet. Die über dieses Codiersystem erfassten Ereignisse bilden die SOC gastrointestinale Erkrankungen (codiert nach MedDRA), gemäß Operationalisierung des Endpunkts, nicht vollständig ab.</p> <p>●: Endpunkt wurde erhoben. ○: Daten wurden berichtet, aber waren auf Studienebene nicht verwertbar: siehe Erläuterungen der entsprechenden Fußnoten –: Endpunkt wurde nicht erhoben.</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>														

4.2.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial wurde endpunktübergreifend für die Studien FREEDOM und HORIZON-PFT als niedrig und für die Studien DIRECT als hoch eingestuft. In den Studien DIRECT und HORIZON-PFT war die Erzeugung der Randomisierungssequenz unklar. In der Studie DIRECT war zudem die Verdeckung der Gruppenzuteilung unklar.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wurde für die Ergebnisse der in der Studie DIRECT berichteten Endpunkte aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene als hoch bewertet. In den Studien FREEDOM und HORIZON-PFT wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aller berichteten Endpunkte mit Ausnahme des Endpunkts Schmerzen und Funktionseinschränkung sowie des Endpunkts Osteonekrosen in der Studie HORIZON-PFT als niedrig bewertet. Für die Endpunkte Schmerzen und Funktionseinschränkung in der Studie FREEDOM und HORIZON-PFT war das hohe Verzerrungspotenzial durch einen hohen Anteil an Studienabbrecherinnen sowie die fehlenden Informationen dazu, ob und wie fehlende Werte ersetzt wurden (Studie FREEDOM) bzw. wie hoch der Anteil an Patientinnen mit fehlenden Angaben zum jeweiligen Messzeitpunkt ist (Studie HORIZON-PFT), begründet. Das hohe Verzerrungspotenzial des Endpunkts Osteonekrosen des Kiefers in der Studie HORIZON-PFT ergibt sich, da die Auswertung dieses Endpunkts nicht vorab geplant war.

Falls auf einer Kante des indirekten Vergleichs nur 1 Studie vorlag und Ergebnisse einzelner Endpunkte dieser Studie ein hohes Verzerrungspotenzial aufweisen, bestand nicht die zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs notwendige Ergebnissicherheit. Damit lagen für die Endpunkte Schmerz, Funktionseinschränkung und Osteonekrosen des Kiefers keine ausreichend ergebnissicheren Ergebnisse für einen adjustierten indirekten Vergleich vor.

Ergänzende Sensitivitätsanalyse: Hinzunahme der Studien mit Patientinnen mit mittlerem Frakturrisiko

Für die Studien MK0217-035 und MK0217-037, die in einer Sensitivitätsanalyse hinzugenommen werden, wurde das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Für die Studien MK0217-035 und MK0217-037 wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der Endpunkte Gesamtmortalität, SUEs und Abbruch wegen UEs aufgrund des hohen endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials als hoch bewertet. Andere patientenrelevante Endpunkte wurden in den Studien nicht erhoben bzw. es lagen keine verwertbaren Daten vor.

4.2.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Maximal mögliche Beleglage auf Basis der verfügbaren Daten

Insgesamt waren auf Basis der verfügbaren Informationen für den Endpunkt Gesamtmortalität sowie die Endpunkte der Kategorien Frakturen und Nebenwirkungen maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen höheren Nutzen, ableitbar.

Berücksichtigte Zeitpunkte

Für die Studien wurden Ergebnisse zum Zeitpunkt nach 2 Jahren bzw. 3 Jahren berichtet. Die beiden Zeitpunkte wurden als ausreichend ähnlich angesehen und für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Nur in 2 der 3 Studien (FREEDOM, HORIZON-PFT) lagen Analysen zu Subgruppen und anderen Effektmodifikatoren vor, wobei für Endpunkte, zu denen ein indirekter Vergleich von Denosumab gegenüber Bisphosphonaten durchgeführt werden konnte, nur zum Endpunkt Frakturen im Bereich der Hüfte für die Subgruppenmerkmale Alter bzw. BMD (T-Wert) am Oberschenkelhals in beiden Studien überschneidend Subgruppenanalysen berichtet wurden und für die Nutzenbewertung verwertbar waren. Für das Merkmal BMD (T-Wert) des Oberschenkelhalses zeigte sich keine Effektmodifikation. Für das Merkmal Alter zeigte sich im indirekten Vergleich von Denosumab vs. Zoledronat eine statistisch signifikante Interaktion, die Effekte in den Subgruppen waren jedoch nicht statistisch signifikant.

In den Studien MK0217-035 und MK0217-037, die in einer ergänzenden Sensitivitätsanalyse hinzugenommen wurden, waren Subgruppenanalysen zwar geplant, Ergebnisse zu den für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkten wurden jedoch nicht berichtet.

Insgesamt liegen für den in der vorliegenden Nutzenbewertung untersuchten Vergleich von Denosumab vs. Bisphosphonate keine Effektmodifikationen vor.

Ergebnisse des Vergleichs von Denosumab vs. Bisphosphonate

Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse des Vergleichs von Denosumab vs. Zoledronat bzw. des Vergleichs von Denosumab vs. Zoledronat und Alendronat (ergänzende Sensitivitätsanalyse). Detaillierte Angaben zu den Studienergebnissen sind in Abschnitt A3.3.2 enthalten.

Tabelle 4: Vergleich Denosumab vs. Bisphosphonate, Übersicht der Effekte in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren	
	Denosumab vs. Zoledronat Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert	Denosumab vs. Zoledronat und Alendronat (ergänzende Sensitivitätsanalyse) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert
Mortalität		
Gesamtmortalität	RR: 0,68 [0,46; 1,01]; p = 0,054	RR: 0,60 [0,13; 2,82]; p = 0,515
Morbidität		
Frakturen im Bereich der Hüfte	HR: 0,99 [0,55; 1,78]; p = 0,974	-
Distale Radiusfrakturen ^a	Unterarmfrakturen: HR: 1,05 [0,72; 1,52]; p = 0,800 Handgelenksfrakturen: HR: 1,04 [0,70; 1,53]; 0,855	-
Symptomatische Wirbelkörperfrakturen	HR: 1,35 [0,71; 2,57]; p = 0,366	-
Nicht vertebrale symptomatische Frakturen ^b	HR: 1,08 [0,86; 1,36]; p = 0,496	-
Schmerzen	-	-
Funktionseinschränkung	-	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	-	-
Nebenwirkungen		
SUE	RR: 1,06 [0,96; 1,17]; p = 0,256	RR: 1,22 [0,69; 2,15]; p = 0,490
Abbruch wegen UE	RR: 0,83 [0,64; 1,08]; p = 0,158	RR: 0,85 [0,66; 1,09]; p = 0,198
Osteonekrosen des Kiefers	-	-
Symptomatische atypische Femurfrakturen	-	-
UEs des Gastrointestinaltrakts (SOC)		
UEs	RR: 0,94 [0,86; 1,02]; p = 0,134	-
SUEs	RR: 1,33 [0,95; 1,85]; p = 0,093	-

Tabelle 4: Vergleich Denosumab vs. Bisphosphonate, Übersicht der Effekte in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte (mehrseitige Tabelle)

<p>a. Eine spezifische Operationalisierung für den Endpunkt distale Radiusfrakturen lag in den Studien nicht vor. Für den Endpunkt distale Radiusfrakturen werden beide möglichen Operationalisierungen („Unterarmfrakturen“ und „Handgelenksfrakturen“) betrachtet.</p> <p>b. Für den Endpunkt wurden die Ereignisse zu nicht vertebralem Frakturen, bei denen davon auszugehen ist, dass sie symptomatisch sind, bzw. klinischen nicht vertebralem Frakturen herangezogen (siehe Abschnitt A3.3.2.6).</p> <p>-: keine Daten bzw. keine verwertbaren Daten für den indirekten Vergleich berichtet; siehe Ausführungen in Abschnitt 4.2.2 und 4.2.3</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>
--

Die Alendronat-Studien MK0217-035 und MK0217-037 weisen jeweils geringe Fallzahlen und Ereignishäufigkeiten im Vergleich zur Zoledronat-Studie HORIZON-PFT auf. Im Rahmen der metaanalytischen Zusammenfassung unter Annahme eines Modells mit zufälligen Effekten erhalten diese beiden Studien ein unverhältnismäßig hohes Gewicht. Insgesamt führt dies zu einer sehr unpräzisen Schätzung auf der Bisphosphonat(e)-Kante. Damit ist die Sensitivitätsanalyse als nicht informativ anzusehen und für die Abwägung von Nutzen und Schaden von Denosumab gegenüber Zoledronat und Alendronat nicht verwertbar. Aussagen zum Nutzen und Schaden von Denosumab können lediglich gegenüber Zoledronat getroffen werden. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse werden jedoch ergänzend dargestellt.

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bzw. es wurden keine Daten oder keine verwertbaren Daten für die patientenrelevanten Endpunkte berichtet. Daraus ergab sich für alle Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen oder Schaden von Denosumab im Vergleich zu Zoledronat.

4.2.5 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse

Landkarte der Beleglage

Die folgende Tabelle 5 zeigt die Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte für den Vergleich von Denosumab gegenüber Bisphosphonaten.

Tabelle 5: Vergleich Denosumab vs. Bisphosphonate, Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte

	Gesamtmortalität	Frakturen				Schmerzen	Funktionseinschränkung	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	Osteonekrosen des Kiefers	Symptomatische atypische Femurfrakturen	UEs des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs und SUEs)	
		Frakturen im Bereich der Hüfte	Distale Radiusfrakturen ^a	Symptomatische Wirbelkörperfrakturen	Nicht vertebrale symptomatische Frakturen								UEs	SUEs
Denosumab vs. Zoledronat^b	↔	↔	↔	↔	↔	- ^c	- ^c	- ^d	↔	↔	- ^c	- ^e	↔	↔

a. Es wurden die beiden möglichen Operationalisierungen „Unterarmfrakturen“ und „Handgelenksfrakturen“ betrachtet (siehe Tabelle 30).

b. In der vorliegenden Datenlage sind Aussagen zum Nutzen bzw. Schaden für Denosumab einzig gegenüber Zoledronat möglich (siehe Ausführungen im Text).

c. Voraussetzungen, um aus einem adjustierten indirekten Vergleich Aussagen mit ausreichender Ergebnissicherheit zum Nutzen oder Schaden ableiten zu können, nicht erfüllt

d. In den Studien wurden unterschiedliche Instrumente zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingesetzt (FREEDOM: OPAQ-SV; HORIZON-PFT: Mini-OQLQ). Die Struktur der Instrumente (Art und Auswertung der erhobenen Domänen) war nicht hinreichend vergleichbar. Daher ist kein indirekter Vergleich möglich. Eine Prüfung der Validität der einzelnen Instrumente wurde daher nicht durchgeführt.

e. Für diesen Endpunkt liegen keine für den indirekten Vergleich geeigneten Ergebnisse vor, da nicht auf beiden Seiten des indirekten Vergleichs Daten vorliegen.

↔: kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden von Denosumab gegenüber Zoledronat

-: keine für den indirekten Vergleich verwertbaren Daten berichtet

Mini-OQLQ: Mini Osteoporosis Quality of Life Questionnaire; OPAQ-SV: Osteoporosis Assessment Questionnaire Short Version; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Bewertung des Umfangs unpublizierter Daten

Es ist keine relevante Studie ohne berichtete Ergebnisse identifiziert worden (siehe Abschnitt A3.1.4). Es ergab sich somit keine Einschränkung der Aussagesicherheit bei der vorliegenden Nutzenbewertung.

Wie in Abschnitt 4.1 beschrieben lag für Risedronat eine unvollständige Datenübermittlung des Herstellers vor. Eine Verzerrung durch Publikationsbias ist für die Intervention Risedronat wahrscheinlich. Folglich wird für die Intervention Risedronat kein Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt für einen Nutzen bzw. Schaden abgeleitet (Ausnahme: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen aus dem Vergleich Teriparatid gegenüber Risedronat; siehe Abschnitt 4.3.5).

Nutzen-Schaden-Abwägung

Für den Vergleich von Denosumab gegenüber Zoledronat (Hauptanalyse) ergab sich für alle Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden.

Für den Vergleich von Denosumab mit Bisphosphonaten können Aussagen zur Beleglage einzig für den Vergleich von Denosumab mit Zoledronat auf Basis von Studien mit Patientinnen mit hohem Frakturrisiko getroffen werden. Dies ist zum einen darin begründet, dass nicht für alle Bisphosphonate Studien zum Vergleich mit Denosumab vorlagen. Die mittels einer Sensitivitätsanalyse zusätzlich herangezogenen Alendronat-Studien (mit Patientinnen mit mittlerem Frakturrisiko) führten wegen ihres unverhältnismäßig hohen Gewichts (trotz geringer Fallzahlen und teilweise geringer Ereignishäufigkeiten) in den Metaanalysen auf der Bisphosphonat(e)-Kante zu einer sehr unpräzisen Schätzung. Damit war die Sensitivitätsanalyse als nicht informativ anzusehen. Zum anderen lagen auch für den Vergleich der Bisphosphonate untereinander (siehe Abschnitt 4.4.5) nicht zu allen Bisphosphonaten relevante Studien vor, sondern lediglich für den Vergleich von Alendronat mit Ibandronat, die auf geringen Fallzahlen beruhten. Insgesamt stellen die vorliegenden Daten die gemeinsame Betrachtung der Bisphosphonate zwar nicht infrage, sie sind jedoch nicht ausreichend, um die Wirkstoffe der Bisphosphonate als Gruppe zu betrachten.

Insgesamt ergab sich endpunktübergreifend kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden von Denosumab gegenüber Zoledronat.

4.3 Vergleich Teriparatid vs. Risedronat

In der vorliegenden Datensituation besteht der Studienpool zur Untersuchung von Teriparatid gegenüber Risedronat aus 1 Studie mit Patientinnen mit hohem Frakturrisiko (siehe Tabelle 19 und Tabelle 20 in Abschnitt A3.2), für die grundsätzlich Daten für einen Vergleich von Teriparatid gegenüber Risedronat zur Verfügung stehen.

4.3.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Studiendesign

Die Studie VERO [33] ist eine doppelblinde, multizentrische RCT. Die Behandlungsdauer der Studie betrug 2 Jahre, der Studienbeginn lag im Jahr 2012.

Die Studie VERO untersucht die Intervention Teriparatid gegenüber Risedronat. In die Studie wurden insgesamt 1360 Patientinnen eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Teriparatid (20 µg/Tag) oder Risedronat (35 mg/Woche) zugeteilt.

Als primärer Endpunkt wurden in der Studie Wirbelsäulenfrakturen untersucht. Sekundäre patientenrelevante Endpunkte, die in der Studie erhoben wurden, waren Schmerzen und Nebenwirkungen.

Studienpopulation

Das mittlere Alter der Patientinnen lag in der Studie VERO bei etwa 73 Jahren. Fast alle Patientinnen waren kaukasischer Abstammung.

Über 90 % der Patientinnen hatten bestehende Frakturen. Insgesamt wies jeweils etwa ein Viertel der Patientinnen 1 bzw. 2 bestehende Frakturen auf. Etwa 86 % der Patientinnen wiesen Wirbelkörperfrakturen auf, bei etwa 43 % der Patientinnen lagen Nicht-Wirbelkörperfrakturen vor. Zu weiteren Frakturrisikofaktoren lagen einzig zu Körpergewicht, Körpergröße, BMI und Anteil Patientinnen mit bestehenden Frakturen Daten vor. So wogen die Patientinnen im Mittel 65 kg bei einer mittleren Körpergröße von 155 cm und einem BMI von ca. 27 kg/m². Die mittlere BMD (T-Wert) am Schenkelhals sowie an der Lendenwirbelsäule lag bei den in die Studie VERO eingeschlossenen Patientinnen jeweils bei -2,3.

Nahezu 60 % der Patientinnen waren mit Bisphosphonaten, jeweils ≤ 4 % der Patientinnen waren mit Denosumab, SERM oder Hormonen vorbehandelt. Im Mittel war die Vorbehandlung über 4,5 Jahre erfolgt.

Etwa ein Viertel der Patientinnen in der Studie VERO brach die Studie vorzeitig ab.

4.3.2 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte

Tabelle 6 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus der eingeschlossenen Studie VERO. Die Daten zu den Endpunkten Gesamtmortalität, Frakturen im Bereich der Hüfte, distale Radiusfrakturen, symptomatische Wirbelkörperfrakturen, nicht vertebrale symptomatische Frakturen, Schmerzen sowie zu Nebenwirkungen wurden berichtet und waren verwertbar. Für die Endpunkte Funktionseinschränkung und gesundheitsbezogene Lebensqualität waren keine Daten verfügbar.

Tabelle 6: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte (direkter Vergleich: Teriparatid vs. Risedronat)

Studie	Endpunkte												
	Gesamtmortalität	Frakturen ^a				Schmerzen	Funktionseinschränkung	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	Osteonekrosen des Kiefers	Symptomatische atypische Femurfrakturen	UES des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs und SUEs)
		Frakturen im Bereich der Hüfte	Distale Radiusfrakturen	Symptomatische Wirbelkörperfrakturen	Nicht vertebrale symptomatische Frakturen								
VERO	●	●	●	●	●	●	–	–	●	●	●	●	●

a. Endpunkte zu Frakturen werden dann für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen, wenn sie in adäquater Operationalisierung als Wirksamkeitsendpunkt erhoben wurden.
 ●: Endpunkt wurde erhoben.
 –: Endpunkt wurde nicht erhoben.
 SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

4.3.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wurde für die Studie VERO als niedrig eingestuft.

Für alle in der Studie VERO berichteten Endpunkte wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse als hoch bewertet. Dies ist für alle Endpunkte mit Ausnahme des Endpunkts Schmerzen durch den hohen Anteil an Studienabbrecherinnen begründet. Für den Endpunkt Schmerzen ergab sich das hohe Verzerrungspotenzial aufgrund eines hohen Anteils an Patientinnen, die nicht vollständig in der Analyse berücksichtigt wurden. Die Endpunkte Funktionseinschränkung und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie VERO nicht erhoben.

4.3.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Maximal mögliche Beleglage auf Basis der verfügbaren Daten

Aus den vorhandenen Daten basierend auf 1 Studie waren für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte für einen höheren oder geringeren Nutzen bzw. Schaden ableitbar.

Berücksichtigte Zeitpunkte

Für die Studie VERO wurden Ergebnisse zum Zeitpunkt nach 2 Jahren berichtet. Diese wurden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Für die Studie VERO lagen Analysen zu Subgruppenmerkmalen und anderen Effektmodifikatoren vor, jedoch einzig zum für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkt nicht vertebrale symptomatische Frakturen. Für diesen Endpunkt zeigte sich keine statistisch signifikante Interaktion. Für andere patientenrelevante Endpunkte war eine Untersuchung von Subgruppenmerkmalen und anderen Effektmodifikatoren nicht möglich.

Ergebnisse des Vergleichs von Teriparatid vs. Risedronat

Tabelle 7 zeigt die Ergebnisse des Vergleichs von Teriparatid vs. Risedronat. Detaillierte Angaben zu den Studienergebnissen sind in Abschnitt A3.4.2 enthalten.

Tabelle 7: Vergleich Teriparatid vs. Risedronat, Übersicht der Effekte in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte

Endpunktkategorie	Direkter Vergleich Teriparatid vs. Risedronat
Endpunkt	VERO Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert
Mortalität	
Gesamtmortalität	RR: 2,14 [0,88; 5,22]; p = 0,097
Morbidität	
Frakturen im Bereich der Hüfte	RR: 0,40 [0,08; 2,05] ^a ; p = 0,290
Distale Radiusfrakturen ^b	RR: 0,60 [0,22; 1,64]; p = 0,331
Symptomatische Wirbelkörperfrakturen	HR: 0,284 [0,14; 0,58]; p = 0,002
Nicht vertebrale symptomatische Frakturen ^c	HR: 0,66 [0,39; 1,10]; p = 0,099
Schmerzen ^d	MD: -0,08 [-0,30; 0,14]; p = 0,478
Funktionseinschränkung	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	-
Nebenwirkungen	
SUE	RR: 1,19 [0,95; 1,49]; p = 0,129
Abbruch wegen UE	RR: 1,40 [0,98; 1,99]; p = 0,070
Osteonekrosen des Kiefers	RR: nicht berechenbar ^c
Symptomatische atypische Femurfrakturen	RR: nicht berechenbar ^c
UEs des Gastrointestinaltrakts (SOC)	
UEs	RR: 1,26 [1,01; 1,57]; p = 0,040
SUEs	RR: 1,44 [0,62; 3,36]; p = 0,530
<p>a. Das 95 %-Konfidenzintervall für den relativen Effekt ist so unpräzise, dass weder eine Halbierung noch eine Verdopplung des Effekts ausgeschlossen werden kann.</p> <p>b. Eine spezifische Operationalisierung für den Endpunkt distale Radiusfrakturen lag in der Studie nicht vor. Für den Endpunkt distale Radiusfrakturen wurden die Ereignisse zu Radiusfrakturen herangezogen.</p> <p>c. Für den Endpunkt wurden die Ereignisse zu nicht vertebrealen Frakturen, bei denen davon auszugehen ist, dass sie symptomatisch sind, herangezogen.</p> <p>d. erhoben als Rückenschmerzen, gemessen über eine numerische Skala ([NRS]) von 0 (kein Rückenschmerz) bis 10 (schlimmster vorstellbarer Rückenschmerz)</p> <p>e. keine Ereignisse in beiden Studienarmen aufgetreten</p> <p>:- keine Daten berichtet; siehe Ausführungen in Abschnitt 4.3.2</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; NRS: Numerical Rating Scale; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

Es zeigte sich für den Endpunkt symptomatische Wirbelkörperfrakturen ein positiver Effekt für Teriparatid gegenüber Risedronat. Damit ergab sich für symptomatische Wirbelkörperfrakturen ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen von Teriparatid im Vergleich zu Risedronat.

Für den Endpunkt UEs des Gastrointestinaltrakts zeigte sich ein negativer Effekt für Teriparatid gegenüber Risedronat. Damit ergab sich für UEs des Gastrointestinaltrakts ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Teriparatid im Vergleich zu Risedronat.

Darüber hinaus lagen keine positiven oder negativen Effekte von Teriparatid gegenüber Risedronat vor. Für die anderen der patientenrelevanten Endpunkte ergab sich daher kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden.

4.3.5 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse

Landkarte der Beleglage

Die folgende Tabelle 8 zeigt die Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte für den Vergleich von Teriparatid mit Risedronat.

Tabelle 8: Vergleich Teriparatid vs. Risedronat, Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte

	Gesamtmortalität	Frakturen				Schmerzen	Funktionseinschränkung	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	Osteonekrosen des Kiefers	Symptomatische atypische Femurfrakturen	UEs des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs und SUEs)	
		Frakturen im Bereich der Hüfte	Distale Radiusfrakturen	Symptomatische Wirbelkörperfrakturen	Nicht vertebrale symptomatische Frakturen								UEs	SUEs
Teriparatid vs. Risedronat	↔	(↔)	↔	↗	↔	- ^a	- ^a	↔	↔	↔	↔	↘	↔	

a. Endpunkt wurde nicht erhoben.
 ↗: Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen von Teriparatid gegenüber Risedronat
 ↘: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Teriparatid gegenüber Risedronat
 ↔: kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden von Teriparatid gegenüber Risedronat
 (↔): kein Anhaltspunkt; das 95 %-Konfidenzintervall für den relativen Effekt ist so unpräzise, dass weder eine Halbierung noch eine Verdopplung des Effekts ausgeschlossen werden kann
 -: keine Daten berichtet
 SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Bewertung des Umfangs unpublizierter Daten

Es ist keine relevante Studie ohne berichtete Ergebnisse identifiziert worden (siehe Abschnitt A3.1.4). Es ergab sich somit keine Einschränkung der Aussagesicherheit bei der vorliegenden Nutzenbewertung.

Wie in Abschnitt 4.1 beschrieben lag für Risedronat eine unvollständige Datenübermittlung des Herstellers vor. Die Unvollständigkeit der Herstellerunterlagen spielte für den Vergleich der Intervention Teriparatid gegenüber Risedronat keine Rolle, da zu diesem Vergleich alle Studien vorlagen.

Nutzen-Schaden-Abwägung

Insgesamt stand dem positiven Effekt für Teriparatid gegenüber Risedronat im Endpunkt symptomatische Wirbelkörperfrakturen somit ein negativer Effekt für Teriparatid gegenüber Risedronat im Endpunkt UEs des Gastrointestinaltrakts gegenüber. In Anbetracht der Tatsache, dass sich im Endpunkt symptomatische Wirbelkörperfrakturen ein großer Effekt zum Vorteil von Teriparatid zeigte (obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls: 0,58), während der Nachteil im Endpunkt UEs des Gastrointestinaltrakts geringfügig war (95 %-Konfidenzintervall: [1,01; 1,57]) und sich nicht bei den SUEs des Gastrointestinaltrakts zeigte, wird in einer endpunktübergreifenden Gesamtabwägung ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen von Teriparatid gegenüber Risedronat abgeleitet.

4.4 Bisphosphonate im Vergleich untereinander

In der vorliegenden Datensituation besteht der Studienpool zur Untersuchung von Bisphosphonaten im Vergleich untereinander aus 6 Studien mit Patientinnen mit niedrigem Frakturrisiko (MK0217-037, -041, -063, Bai 2013, Guanabens 2013) bzw. mittlerem Frakturrisiko (Studie TRIO; siehe Tabelle 19 und Tabelle 20 in Abschnitt A3.2), für die grundsätzlich Daten für einen Vergleich von Bisphosphonaten untereinander zur Verfügung stehen.

Wie in Abschnitt 4.1 beschrieben ergab sich aus 4 Studien mit Patientinnen mit niedrigem Frakturrisiko die Möglichkeit eines adjustierten indirekten Vergleichs von Alendronat (Studien MK0217-037, -041, -063) vs. Zoledronat (Studie Bai 2013) über den Brückenkomparator Placebo. Der adjustierte indirekte Vergleich wurde jedoch aufgrund fehlender Daten in den Studien nicht durchgeführt. Einzig der Endpunkt SUEs wurde auf beiden Kanten des Vergleichs erhoben (siehe Tabelle 71 in Kapitel A10). In der Studie Bai 2013 (einzige Studie auf der Kante Zoledronat-Placebo) wurden keine für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Endpunkte zum Nutzen erhoben bzw. es lagen keine verwertbaren Daten vor. Somit war eine Abwägung von Nutzen und Schaden nicht möglich. Darüber hinaus wurde der Endpunkt SUEs innerhalb der Sensitivitätsanalyse im Vergleich Denosumab gegenüber Bisphosphonaten bereits für die Bisphosphonate Zoledronat und Alendronat betrachtet (siehe Tabelle 4 in Abschnitt 4.2.4). Es wird nicht davon ausgegangen, dass die Daten eines indirekten Vergleichs der Studien MK0217-037, -041, -063 und Bai 2013 dieses Ergebnis zu SUEs infrage stellen. Die Studien

Bai 2013, MK0217-037, MK0217-041 und MK0217-063 wurden daher für den Vergleich von Bisphosphonaten untereinander nachfolgend nicht weiter betrachtet.

Wie in Abschnitt 4.1 beschrieben ergab sich aus den 2 Studien Guanabens 2013 (Alendronat vs. Ibandronat) und TRIO (Alendronat vs. Ibandronat vs. Risedronat), für die das Frakturrisiko der eingeschlossenen Patientinnen als niedrig (Guanabens 2013) bzw. mittel (TRIO) eingeschätzt wurde, ein direkter Vergleich der Bisphosphonate Alendronat vs. Ibandronat im Sinne einer potenziell metaanalytischen Betrachtung. Der zusätzliche Risedronat-Arm der Studie TRIO ging in diese Betrachtung nicht ein. Daher wird dieser nachfolgend nicht dargestellt.

Nachfolgend werden die Studien Guanabens 2013 und TRIO und die vorliegenden Ergebnisse beschrieben.

4.4.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Studiendesign

Die Studien Guanabens 2013 [34] und TRIO [35] wurden als offene RCTs durchgeführt. Die Studie Guanabens 2013 war monozentrisch angelegt (Spanien), die Studie TRIO wurde im Vereinigten Königreich durchgeführt. Die Behandlungsdauer der Studien beträgt 2 Jahre, der Studienbeginn lag jeweils im Jahr 2007.

Die beiden Studien untersuchten jeweils die Intervention Alendronat (70 mg/Woche) gegenüber Ibandronat (150 mg/Monat). Die Studie TRIO umfasste zudem einen Risedronat-Arm (35 mg/Woche). Der Risedronat-Arm der Studie TRIO ist – wie zuvor beschrieben – für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant und wird nachfolgend nicht mehr dargestellt.

Mit 114 eingeschlossenen Patientinnen (in den für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Studienarmen) umfasst die Studie TRIO eine größere Patientinnenpopulation als die Studie Guanabens 2013, die insgesamt 42 Patientinnen einschloss.

Als primärer Endpunkt wurde in der Studie TRIO der Calcaneus-Steifheitsindex untersucht. Weitere in der Studie TRIO untersuchte patientenrelevante Endpunkte sind Endpunkte zu Frakturen und Nebenwirkungen. In der Studie Guanabens 2013 wurden die BMD (Lendenwirbelsäule, proximaler Femur) sowie Endpunkte zu Frakturen und Nebenwirkungen untersucht.

Studienpopulationen

In den Studien Guanabens 2013 und TRIO waren die Patientinnen im Mittel 65 bzw. 68 Jahre alt. Zur Abstammung der Patientinnen lagen zu keiner der beiden Studien Angaben vor.

Der Frakturrisikofaktor BMI wurde in beiden Studien berichtet und war zwischen den Studien vergleichbar (mittlerer BMI: 26,6 bzw. 26,2 kg/m²). Angaben zum mittleren Körpergewicht

(67 kg) und zur Körpergröße (160 cm) der Patientinnen lagen jedoch nur für die Studie TRIO vor.

Für die BMD an der Lendenwirbelsäule lagen Daten aus beiden Studien vor. Die Patientinnen in der Studie Guanabens 2013 wiesen einen mittleren T-Wert von $-2,6$, die Patientinnen in der Studie in der Studie TRIO einen mittleren T-Wert von $-2,3$ auf. Die BMD am Schenkelhals wurde nur für die Studie Guanabens 2013 berichtet (mittlerer T-Wert: $-1,8$).

Für die Studie Guanabens 2013 – nicht aber für die Studie TRIO – lagen Angaben zum Anteil der Patientinnen mit bestehenden Frakturen (Alendronat: 59 %; Ibandronat: 25 %) vor. Zu einer konkreten Lokalisation bestehender Frakturen wurden jedoch in beiden Studien – wenn auch nur wenige – Daten berichtet. Zu Patientinnen mit bestehenden Hüftfrakturen wurden nur in der Studie TRIO (Alendronat: 3,5 %; Ibandronat: 1,8 %), zu Patientinnen mit bestehenden Nicht-Wirbelkörperfrakturen wurden nur in der Studie Guanabens 2013 (Alendronat: 45 %, Ibandronat: 20 %) Daten berichtet. Einzig Angaben zum Anteil der Patientinnen mit bestehenden Wirbelkörperfrakturen lagen für beide Studien vor. So lagen bei 18 bis 23 % der Patientinnen Wirbelkörperfrakturen vor, wobei im Ibandronat-Arm der Studie TRIO nur 9 % der Patientinnen Wirbelkörperfrakturen aufwiesen.

Während in der Studie TRIO keine frakturrisikobeeinflussende Begleiterkrankung und Therapien bei den Patientinnen vorlagen, wiesen alle Patientinnen in der Studie Guanabens 2013 eine primär biliäre Zirrhose auf. Zur Vorbehandlung lagen einzig für die Studie TRIO Angaben vor. In dieser Studie sind nahezu alle Patientinnen nicht vorbehandelt gewesen.

Ein vorzeitiger Abbruch der Studie trat insgesamt häufiger bei Patientinnen in der Studie TRIO (ca. 45 %) als in der Studie Guanabens 2013 (ca. 21 %) auf.

4.4.2 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte

Tabelle 9 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien. Nur zum Endpunkt SUEs wurden Daten in beiden Studien berichtet und waren für die Nutzenbewertung verwertbar. Ergebnisse zu den Endpunkten Frakturen sowie Abbrüche wegen UEs wurden nur in der Studie Guanabens 2013 berichtet, wohingegen UEs des Gastrointestinaltrakts nur in der Studie TRIO berichtet wurden. In der Studie Guanabens 2013 wurden zum Endpunkt Gesamtmortalität keine Daten berichtet, obwohl die Erhebung in der Studienmethodik festgelegt war. Zu den Endpunkten Schmerzen, Funktionseinschränkung, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Osteonekrosen des Kiefers und symptomatische atypische Femurfrakturen wurden in keiner Studie Daten berichtet.

Tabelle 9: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte (direkter Vergleich: Alendronat vs. Ibandronat)

Studie	Endpunkte												
	Gesamtmortalität	Frakturen ^a				Schmerzen	Funktionseinschränkung	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	Osteonekrosen des Kiefers	Symptomatische atypische Femurfrakturen	UEs des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs und SUEs)
		Frakturen im Bereich der Hüfte	Distale Radiusfrakturen	Symptomatische Wirbelkörperfrakturen	Nicht-vertebrale symptomatische Frakturen								
Guanabens 2013	x	●	●	– ^b	●	–	–	–	●	●	–	–	–
TRIO	–	–	–	–	–	–	–	–	●	–	–	–	●

a. Endpunkte zu Frakturen werden dann für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen, wenn sie in adäquater Operationalisierung als Wirksamkeitsendpunkt erhoben wurden. Ergebnisse zu Frakturen, die im Rahmen der UE-/SUE-Auswertung z. B. als einzelne PTs berichtet wurden, werden nicht herangezogen, weil zum einen unklar ist, ob es sich bei diesen um niedrig traumatische osteoporosetypische Frakturen handelt. Zum anderen ist die Auswertung im Rahmen der UEs/SUEs nicht hinreichend mit einer klar definierten und systematischen Erfassung von Frakturen als Wirksamkeitsendpunkt vergleichbar. Eine Angabe zu den Studien, in denen Frakturen als UE bzw. SUE ausgewertet wurden, ist Tabelle 59 zu den Studiencharakteristika zu entnehmen.

b. Wirbelkörperfrakturen wurden erhoben, jedoch nicht separat als symptomatische Wirbelkörperfrakturen

●: Endpunkt wurde erhoben.
x: Daten wurden trotz geplanter Erhebung nicht berichtet.
–: Endpunkt wurde nicht erhoben.

PT: bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

4.4.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wurde für die Studien Guanabens 2013 und TRIO jeweils als hoch eingestuft. Dies lag an der unklaren Verdeckung der Gruppenzuteilung sowie der fehlenden Verblindung der Patientin (Studie TRIO) bzw. der Patientin und der behandelnden Person (Studie Guanabens 2013). In der Studie Guanabens 2013 war zudem unklar, ob alle geplanten Endpunkte vollständig berichtet wurden, da weder ein Studienbericht noch eine Publikation zum Studiendesign oder ein Studienregistereintrag vorlag. In der Studie TRIO bestand ein Ungleichgewicht zwischen den zu Studienbeginn bestehenden Wirbelkörperfrakturen zwischen den Studienarmen (Ibandronat 9 % vs. Alendronat 23 %). Zudem brach in der Studie TRIO, bedingt durch die zeitlich verzögerte Genehmigung der nachträglich um 1 Jahr verlängerten Studiendauer, ein hoher Anteil an Patientinnen die Studie

nach Ende der 1. Phase (1 Jahr) vorzeitig ab (27 %). Eine Begründung für die nachträgliche Verdopplung der Studiendauer lag nicht vor.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wurde für die in den Studien Guanabens 2013 und TRIO jeweils erhobenen bzw. berichteten Endpunkte aufgrund des hohen endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials als hoch bewertet.

4.4.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Maximal mögliche Beleglage auf Basis der verfügbaren Daten

Auf Basis der verfügbaren Informationen waren für die Endpunkte der Kategorien Frakturen und Nebenwirkungen aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Hinweise auf einen beispielsweise höheren Nutzen ableitbar.

Berücksichtigte Zeitpunkte

Für die Studien Guanabens 2013 und TRIO wurden Ergebnisse zum Zeitpunkt nach 2 Jahren berichtet. Diese wurden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

In den Studien Guanabens 2013 und TRIO lagen für keinen der für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkte Analysen zu Subgruppen und anderen Effektmodifikatoren vor. Aufgrund der Datenlage ist für den Vergleich von Bisphosphonaten untereinander die Untersuchung potenzieller Effektmodifikatoren nicht möglich.

Ergebnisse des Vergleichs von Bisphosphonaten untereinander

Tabelle 10 zeigt die Ergebnisse des Vergleichs von Bisphosphonaten untereinander. Detaillierte Angaben zu den Studienergebnissen sind in Abschnitt A3.5.2 enthalten.

Tabelle 10: Bisphosphonate im Vergleich untereinander, Übersicht der Effekte in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte

Endpunktkategorie Endpunkt	Direkter Vergleich Alendronat vs. Ibandronat	
	Guanabens 2013 Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert	TRIO Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert
Mortalität		
Gesamtmortalität	-	-
Morbidität		
Frakturen im Bereich der Hüfte ^a	RR: nicht berechenbar ^b	-
Distale Radiusfrakturen ^a	RR: nicht berechenbar ^b	-
Symptomatische Wirbelkörperfrakturen	-	-
Nicht vertebrale symptomatische Frakturen ^a	RR: nicht berechenbar ^b	-
Schmerzen	-	-
Funktionseinschränkung	-	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	-	-
Nebenwirkungen		
SUE ^c	RR: nicht berechenbar ^b	RR: 0,29 [0,06; 1,32]; p = 0,095
Abbruch wegen UE	RR: 0,81 [0,09; 2,22] ^d ; p = 0,358	-
Osteonekrosen des Kiefers	-	-
Symptomatische atypische Femurfrakturen	-	-
UEs des Gastrointestinaltrakts (SOC) UEs	-	RR: 1,29 [0,83; 1,99]; p = 0,279
SUEs	-	RR: 0,14 [0,01; 2,70] ^d ; p = 0,093
<p>a. Eine spezifische Operationalisierung für diesen Endpunkt lag in den Studien nicht vor. Aus den vorliegenden Angaben zur Studie Guanabens 2013 geht hervor, dass insgesamt keine nicht vertebrale Frakturen aufgetreten sind.</p> <p>b. keine Ereignisse in beiden Studienarmen aufgetreten</p> <p>c. Eine Metaanalyse wurde nicht durchgeführt, weil in 1 von 2 Studien kein Ereignis aufgetreten ist.</p> <p>d. Das 95 %-Konfidenzintervall für den relativen Effekt ist so unpräzise, dass weder eine Halbierung noch eine Verdopplung des Effekts ausgeschlossen werden kann.</p> <p>-: keine Daten berichtet; siehe Ausführungen in Abschnitt 4.4.2</p> <p>KI: Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bzw. es wurden keine Daten oder keine verwertbaren Daten für die patientenrelevanten Endpunkte berichtet. Daraus ergab sich für alle Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen von Alendronat im Vergleich zu Ibandronat.

4.4.5 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse

Landkarte der Beleglage

Die folgende Tabelle 11 zeigt die Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte für den Vergleich von Bisphosphonaten untereinander.

Tabelle 11: Bisphosphonate im Vergleich untereinander, Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte

	Gesamtmortalität	Frakturen				Schmerzen	Funktionseinschränkung	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	Osteonekrosen des Kiefers	Symptomatische atypische Femurfrakturen	UEs des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs und SUEs)	
		Frakturen im Bereich der Hüfte	Distale Radiusfrakturen	Symptomatische Wirbelkörperfrakturen	Nicht vertebrale symptomatische Frakturen								UEs	SUEs
Alendronat vs. Ibandronat	- ^a	↔	↔	- ^a	↔	- ^a	- ^a	- ^a	↔	(↔)	- ^a	- ^a	↔	(↔)
<p>a. Endpunkt wurde nicht erhoben bzw. für den Endpunkt Gesamtmortalität trotz geplanter Erhebung nicht berichtet ↔: kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden von Alendronat gegenüber Ibandronat (↔): kein Anhaltspunkt; das 95 %-Konfidenzintervall für den relativen Effekt ist so unpräzise, dass weder eine Halbierung noch eine Verdopplung des Effekts ausgeschlossen werden kann -: keine Daten berichtet SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>														

Bewertung des Umfangs unpublizierter Daten

Es ist keine relevante Studie ohne berichtete Ergebnisse identifiziert worden (siehe Abschnitt A3.1.4). Es ergab sich somit keine Einschränkung der Aussagesicherheit bei der vorliegenden Nutzenbewertung.

Wie in Abschnitt 4.1 beschrieben lag für Risedronat eine unvollständige Datenübermittlung des Herstellers vor. Eine Verzerrung durch Publikationsbias ist für die Intervention Risedronat wahrscheinlich. Folglich wird für die Intervention Risedronat kein Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt für einen Nutzen bzw. Schaden abgeleitet (Ausnahme: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen aus dem Vergleich Teriparatid gegenüber Risedronat; siehe Abschnitt 4.3.5).

Nutzen-Schaden-Abwägung

Für den Vergleich der Bisphosphonate Alendronat gegenüber Ibandronat ergab sich für alle Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden.

Aus den vorhandenen Daten lagen zwar keine Anzeichen vor, dass sich die Bisphosphonate Alendronat und Ibandronat unterscheiden. Die Daten sind jedoch nicht ausreichend, um die Bisphosphonate in der vorliegenden Nutzenbewertung generell als Wirkstoffgruppe zu betrachten. Dies ist zum einen darin begründet, dass direkt vergleichende Daten nur zum Vergleich der Bisphosphonate Alendronat und Ibandronat vorlagen, die zudem auf geringen Fallzahlen beruhten. Zum anderen führten im Vergleich Denosumab gegenüber Bisphosphonaten die Alendronat-Studien wegen ihres unverhältnismäßig hohen Gewichts (trotz geringer Fallzahlen und teilweise geringer Ereignishäufigkeiten) in den Metaanalysen der Studien mit Zoledronat bzw. Alendronat zu einer sehr unpräzisen Schätzung und damit einhergehenden nicht informativen Sensitivitätsanalysen. Damit waren die Analysen zwischen den untersuchten Bisphosphonaten nicht geeignet, um eine ausreichende Homogenität oder eine mögliche Heterogenität festzustellen (siehe Abschnitt 4.2.5).

Insgesamt ergibt sich endpunktübergreifend kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden von Alendronat gegenüber Ibandronat. Es ist anzumerken, dass diese Gesamtabwägung auf Ergebnissen zu Studien basiert, die nur wenige Patientinnen umfassten und teilweise sehr geringe Ereignishäufigkeiten aufwiesen. Insgesamt bedeutet die Aussage, dass es keinen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden gibt, im Umkehrschluss nicht, dass eine Gleichheit der untersuchten Wirkstoffe nachgewiesen wurde.

5 Einordnung des Arbeitsergebnisses

Gemäß der Beauftragung durch den G-BA und entsprechend dem Berichtsplan [36] war das Ziel der vorliegenden Nutzenbewertung, Bisphosphonate, Teriparatid und Denosumab im Vergleich untereinander zu untersuchen. Eine Bewertung der Bisphosphonate untereinander war dabei von der Fragestellung umfasst. Die zum Zeitpunkt der Beauftragung durch den G-BA in Deutschland zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose zur Verfügung stehenden Bisphosphonate waren Alendronat, Ibandronat, Risedronat und Zoledronat (inklusive Kombinationen mit Alfacalcidol, Colecalciferol oder Kalzium).

In der vorliegenden Datensituation konnte kein vollständiges Netzwerk mit Anbindung aller Wirkstoffe gebildet werden. Stattdessen wurden die auf der vorliegenden Datenbasis möglichen einzelnen Vergleiche von 1.) Denosumab gegenüber Bisphosphonaten, 2.) Teriparatid gegenüber Risedronat und 3.) Bisphosphonate im Vergleich untereinander betrachtet.

Dass die eingeschlossenen Studien eine hinreichende Ähnlichkeit aufweisen, wurde im Rahmen der Prüfung der Ähnlichkeit sichergestellt und dabei wurden Studien mit Patientinnen mit hohem Frakturrisiko von denen mit Patientinnen mit niedrigem bzw. mittlerem Frakturrisiko unterschieden.

Dem Berichtsplan entsprechend sollten Bisphosphonate als therapeutisch vergleichbar angesehen und – sofern die Annahmen zur Strukturqualität nicht offensichtlich verletzt sind – primär als ein Knoten in einem Netzwerk betrachtet werden (siehe Abschnitt A2.3.3). Die vorhandene Evidenz stellt die gemeinsame Betrachtung von Bisphosphonaten zwar nicht infrage, gleichzeitig war die Datenlage insgesamt jedoch nicht ausreichend, übergreifende Aussagen über die Bisphosphonate als Wirkstoffgruppe abzuleiten. So lagen nicht zu allen Bisphosphonaten Daten für den Vergleich mit Denosumab oder mit Teriparatid oder für die Bisphosphonate untereinander vor. Für den Vergleich der Bisphosphonate mit Denosumab konnte einzig Zoledronat (Patientinnen mit hohem Frakturrisiko) bezüglich patientenrelevanter Endpunkte betrachtet werden. Die mittels einer Sensitivitätsanalyse zusätzlich herangezogenen Alendronat-Studien (mit Patientinnen mit mittlerem Frakturrisiko) führten wegen ihres unverhältnismäßig hohen Gewichts (trotz geringer Fallzahlen und teilweise geringer Ereignishäufigkeiten) in den Metaanalysen auf der Bisphosphonat(e)-Kante zu einer sehr unpräzisen Schätzung. Damit war die Sensitivitätsanalyse als nicht informativ anzusehen. Aussagen zum Nutzen bzw. Schaden für Denosumab waren einzig gegenüber Zoledronat möglich. Auch für den Vergleich der Bisphosphonate untereinander lagen einzig Daten zu den beiden Bisphosphonaten Alendronat und Ibandronat vor, die zudem auf geringen Fallzahlen beruhten.

Zudem lag für Risedronat eine unvollständige Datenübermittlung des Herstellers vor. Eine Verzerrung durch Publikationsbias war für die Intervention Risedronat wahrscheinlich. Folglich wurde für die Intervention Risedronat kein Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt für einen Nutzen bzw. Schaden abgeleitet (Ausnahme: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen aus dem Vergleich Teriparatid gegenüber Risedronat; siehe nachfolgende Erläuterung).

Risedronat konnte in der vorliegenden Datensituation jedoch in einem Vergleich gegenüber der Intervention Teriparatid untersucht werden. Dadurch, dass kein Anschluss an ein Netzwerk bestand und für die Darstellung der Ergebnisse zum Vergleich von Teriparatid gegenüber Risedronat alle Studien vorlagen, spielte die Unvollständigkeit der Herstellerunterlagen für Risedronat hier keine Rolle. Für den direkten Vergleich von Teriparatid gegenüber Risedronat waren die Herstellerunterlagen vollständig.

Insgesamt ist die Datenlage in den verfügbaren Studien unzureichend. Aus methodischer und inhaltlicher Sicht ist es problematisch, dass für viele Studien unzureichende Daten zur Einschätzung des Frakturrisikos der Patientinnen zur Verfügung standen. Dadurch war die Prüfung der Ähnlichkeit dieser Studien für den zentralen Faktor Frakturrisiko nicht möglich und die betreffenden Studien konnten nicht für die potenzielle Netzwerk-Metaanalyse berücksichtigt werden.

Die Beschreibung des Nutzens und Schadens der Interventionen ist wegen der mangelhaften Datenverfügbarkeit zu patientenrelevanten Endpunkten in den für die einzelnen Vergleiche herangezogenen Studien beeinträchtigt. Insbesondere für die Endpunkte Schmerzen, Funktionseinschränkung, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Osteonekrosen des Kiefers sowie symptomatische atypische Femurfrakturen war die Datenlage unzureichend.

Für die Endpunkte Osteonekrosen des Kiefers und symptomatische atypische Femurfrakturen ist gesondert anzumerken, dass es sich um Nebenwirkungen handelt, die bei der Behandlung mit Bisphosphonaten bekannt sind, unter der Gabe von Teriparatid aber nach aktuellem Wissensstand nicht beschrieben sind. Aus der Tatsache, dass in den betrachteten Studien solche Ereignisse unter der Teriparatid- oder Risedronat-Gabe nicht auftraten, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Teriparatid gegenüber Risedronat. Dies bedeutet im Umkehrschluss nicht, dass eine Gleichheit der untersuchten Wirkstoffe bezogen auf die beiden Endpunkte nachgewiesen wurde. Dennoch stellen Osteonekrosen des Kiefers und symptomatische atypische Femurfrakturen im vorliegenden Therapiegebiet relevante, therapiebedingte Endpunkte dar. Es ist daher sinnvoll, den Vergleich zwischen Bisphosphonaten und den anderen zu bewertenden Wirkstoffen für diese Endpunkte in der vorliegenden Nutzenbewertung zu betrachten.

Die insgesamt limitierte Datenverfügbarkeit stellt eine grundsätzliche Einschränkung für die vorliegende Nutzenbewertung dar.

Zu erwähnen ist auch, dass keine Studien vorlagen, die einen Vergleich unterschiedlicher Therapiesequenzen ermöglicht hätten. Eine Untersuchung dieser Behandlungsstrategien mit mehreren aufeinanderfolgenden Wirkstoffen, die durch die häufig langen Erkrankungsduern und daraus resultierenden Langzeitbehandlungen an Bedeutung gewinnen [16], war in der vorliegenden Datensituation nicht möglich.

6 Fazit

In der vorliegenden Datensituation wurden in der Nutzenbewertung folgende einzelne Vergleiche betrachtet: Denosumab gegenüber Bisphosphonaten, Teriparatid gegenüber Risedronat sowie Bisphosphonate im Vergleich untereinander.

Für Risedronat lag eine unvollständige Datenübermittlung des Herstellers vor. Eine Verzerrung durch Publikationsbias war für die Intervention Risedronat wahrscheinlich. Folglich wurde für die Intervention Risedronat kein Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt für einen Nutzen bzw. Schaden abgeleitet (Ausnahme: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen aus dem Vergleich Teriparatid gegenüber Risedronat). Die Unvollständigkeit der Herstellerunterlagen spielte für den Vergleich der Intervention Teriparatid gegenüber Risedronat keine Rolle, da zu diesem Vergleich alle Studien vorlagen.

Die Datenverfügbarkeit zu patientenrelevanten Endpunkten wird insgesamt als limitiert angesehen. Insbesondere für die Endpunkte Schmerzen, Funktionseinschränkung, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Osteonekrosen des Kiefers sowie symptomatische atypische Femurfrakturen war die Datenlage unzureichend.

Vergleich Denosumab vs. Bisphosphonate

Für den Vergleich von Denosumab mit Bisphosphonaten können basierend auf den verfügbaren Daten belastbare Aussagen nur gegenüber dem Wirkstoff Zoledronat getroffen werden.

Die Beleglage ist dabei wie folgt:

- Kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden ergab sich aus den vorliegenden Daten für die Endpunkte Gesamtmortalität, Frakturen im Bereich der Hüfte, distale Radiusfrakturen, symptomatische Wirbelkörperfrakturen, nicht vertebrale symptomatische Frakturen, SUEs, Abbruch wegen UEs sowie UEs und SUEs des Gastrointestinaltrakts.
- Für die Endpunkte Schmerzen, Funktionseinschränkung, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Osteonekrosen des Kiefers und symptomatische atypische Femurfrakturen lagen keine für den Vergleich von Denosumab gegenüber Bisphosphonaten verwertbaren Daten vor, sodass sich auch hier jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden ergab.

In der Gesamtabwägung von Nutzen und Schaden ergab sich endpunktübergreifend kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen bzw. Schaden einer Behandlung mit Denosumab im Vergleich zu Zoledronat.

Vergleich Teriparatid vs. Risedronat

Für den in der vorliegenden Datensituation durchführbaren Vergleich von Teriparatid gegenüber Risedronat ist die Beleglage wie folgt:

- Für den Endpunkt symptomatische Wirbelkörperfrakturen ergab sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen von Teriparatid gegenüber Risedronat.
- Für den Endpunkt UEs des Gastrointestinaltrakts ergab sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Teriparatid gegenüber Risedronat.
- Kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden ergab sich aus den vorliegenden Daten für die Endpunkte Gesamtmortalität, Frakturen im Bereich der Hüfte, distale Radiusfrakturen, nicht vertebrale symptomatische Frakturen, Schmerzen, SUEs, Abbruch wegen UEs, Osteonekrosen des Kiefers und symptomatische atypische Femurfrakturen sowie SUEs des Gastrointestinaltrakts.
- Für die Endpunkte Funktionseinschränkung und gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen keine Daten vor, sodass sich auch hier jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden ergab.

Insgesamt stand dem positiven Effekt für Teriparatid gegenüber Risedronat im Endpunkt symptomatische Wirbelkörperfrakturen somit ein negativer Effekt für Teriparatid gegenüber Risedronat im Endpunkt UEs des Gastrointestinaltrakts gegenüber. In Anbetracht der Tatsache, dass sich im Endpunkt symptomatische Wirbelkörperfrakturen ein großer Effekt zum Vorteil von Teriparatid zeigte (obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls: 0,58), während der Nachteil im Endpunkt UEs des Gastrointestinaltrakts geringfügig war (95 %-Konfidenzintervall: [1,01; 1,57]) und sich nicht bei den SUEs des Gastrointestinaltrakts zeigte, wurde in einer endpunktübergreifenden Gesamtabwägung ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen von Teriparatid gegenüber Risedronat abgeleitet.

Bisphosphonate im Vergleich untereinander

Für den Vergleich von Bisphosphonaten untereinander können basierend auf den verfügbaren Daten belastbare Aussagen nur für die Wirkstoffe Alendronat und Ibandronat getroffen werden.

Die Beleglage ist dabei wie folgt:

- Kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden ergab sich aus den vorliegenden Daten für die Endpunkte Frakturen im Bereich der Hüfte, distale Radiusfrakturen, nicht vertebrale symptomatische Frakturen, SUEs, Abbruch wegen UEs sowie UEs und SUEs des Gastrointestinaltrakts.
- Für den Endpunkt Gesamtmortalität, symptomatische Wirbelkörperfrakturen, Schmerzen, Funktionseinschränkung, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Osteonekrosen des Kiefers und symptomatische atypische Femurfrakturen lagen keine Daten vor, sodass sich auch hier jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden ergab.

In der Gesamtabwägung von Nutzen und Schaden ergab sich endpunktübergreifend kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen bzw. Schaden von Alendronat gegenüber Ibandronat.

Details des Berichts

A1 Projektverlauf

A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

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 wurde ein externer Sachverständiger eingebunden.

Am 12.09.2019 wurden Betroffene zur Diskussion von patientenrelevanten Endpunkten und relevanten Subgruppen konsultiert.

Der Berichtsplan in der Version 1.0 vom 03.12.2019 wurde am 10.12.2019 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 14.01.2020 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Die Dokumentation der Anhörung zum Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Eine Überarbeitung der Methoden des Berichtsplans war nicht notwendig.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht in der Version 1.0 vom 24.05.2022, wurde am 02.06.2022 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 04.07.2022 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum Vorbericht wurden am 05.08.2022 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die wesentlichen Argumente aus den Stellungnahmen werden in Kapitel A4 „Kommentare“ des vorliegenden Abschlussberichts gewürdigt.

Der vorliegende Abschlussbericht beinhaltet die Änderungen, die sich aus der Anhörung ergeben haben.

Im Anschluss an die Anhörung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der 4 Wochen nach Übermittlung an den G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht wird. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen und das Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung werden in einem gesonderten Dokument „Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht auf der Website des IQWiG bereitgestellt.

A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf

Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan 1.0

Neben redaktionellen Änderungen ergaben sich folgende Spezifizierungen oder Änderungen im Vorbericht:

- Im Hintergrund (Kapitel 1) ergaben sich aufgrund der Stellungnahmen zum Berichtsplan 1.0 inhaltliche Spezifizierungen oder Änderungen, die nicht zu einer überarbeiteten Version des Berichtsplans geführt haben:
 - Ergänzung, dass für die Routineanwendung in der Osteoporosediagnostik laut DVO-Leitlinie die DXA-Messung verwendet werden soll
 - Ergänzung, dass Knochendichtemessungen an der Lendenwirbelsäule neben Messungen am proximalen Femur laut Leitlinien bevorzugt werden
 - Korrektur der zitierten Leitlinie von „amerikanischen“ in „internationalen“ mit verbundener Zitatänderung
 - Ergänzung „Zunahme der Knochendichte“ bei der Beschreibung, dass die BMD kein geeignetes Surrogat für die Senkung der Frakturinzidenz ist

- Spezifizierung des Einschlusskriteriums E1 (Abschnitt A2.1.1)

Das Einschlusskriterium E1 zur Population wurde unter Berücksichtigung der Faktoren Alter, T-Wert und Frakturen definiert.

Die in der vorliegenden Bewertung betrachtete Population umfasst postmenopausale Frauen mit einem T-Wert $\leq -2,5$ SD und / oder einer osteoporotischen Fraktur. Zudem umfasst die Population Frauen, die aufgrund der Kombination von Alter und T-Wert gemäß der aktuellen DVO-Leitlinie (Stand 21.02.2019, Abschnitt 10.4.5.1) [5] eine medikamentöse Behandlungsbedürftigkeit aufweisen.

- Spezifizierung des patientenrelevanten Endpunkts distale Radiusfrakturen (Abschnitt A2.1.3)

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden unter dem Endpunkt distale Radiusfrakturen die Lokalisationen Unterarm (Speiche, Elle) sowie Handgelenk betrachtet.

- Änderung des patientenrelevanten Endpunkts andere symptomatische Frakturen (Abschnitt A2.1.3)

Wegen der vorliegenden Operationalisierungen der Frakturendpunkte in den in der Nutzenbewertung betrachteten Studien war die geplante Darstellung „anderer symptomatischer Frakturen“, d. h. Frakturen ausgenommen Frakturen im Bereich der Hüfte, der distalen Radiusfrakturen und den symptomatischen Wirbelkörperfrakturen, nicht möglich. Stattdessen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung Daten zum Endpunkt „nicht vertebrale symptomatische Frakturen“ dargestellt.

- Spezifizierung des Einschlusskriteriums E8 (Abschnitt A2.1.5)

Spezifizierung, dass das Einschlusskriterium E8 (Mindestdauer ≥ 24 Monate) auf eine Behandlungsdauer ≥ 24 Monate bezogen wird. Dies entspricht den Anforderungen der European Medicines Agency (EMA) [1].

- Änderung in Bezug auf die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse (Abschnitt A2.3.2)

Für Studien, die ausschließlich einen indirekten Vergleich von Prüfinerventionen ermöglichen, erfolgt in der vorliegenden Datensituation die Bewertung des Verzerrungspotenzials auch, wenn sich kein statistisch signifikanter Unterschied auf Basis eines indirekten Vergleichs, bei dem für mindestens 1 Prüfinervention nur 1 Studie vorliegt, ergibt. Gemäß Berichtsplan war die Bewertung des Verzerrungspotenzials nur im Fall statistisch signifikanter Unterschiede vorgesehen.

- Bei Veröffentlichung des Berichtsplans 1.0 waren die Allgemeinen Methoden 5.0 [37] in Kraft. Während der Erstellung des vorliegenden Vorberichts sind die Allgemeinen Methoden 6.1 in Kraft getreten [26].

Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht

Neben redaktionellen Änderungen ergaben sich folgende Spezifizierungen oder Änderungen im Abschlussbericht:

- Im Hintergrund (Kapitel 1) ergaben sich aufgrund der Stellungnahmen zum Vorbericht Änderungen:
 - Korrektur im Textabschnitt zur Therapie der Osteoporose und Leitlinienempfehlungen bezüglich Denosumab als Erstlinientherapie in Verbindung mit Zitatänderungen. Aufgrund der Aktualisierung der britischen und amerikanischen Leitlinie wurden in weiteren Textabschnitten im Hintergrund (Kapitel 1) sowie Abschnitt A3.2 Zitatänderungen vorgenommen (anstelle von Compston 2017 [Publikation zur NOGG-Leitlinie 2017] Zitierung von NOGG 2021 und anstelle von Camacho 2016 Zitierung von Camacho 2020).
- Änderung der Darstellung der Ähnlichkeitsprüfung der Studien in den in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachteten Vergleichen (Abschnitt A3.2):
 - Ergänzung der berechneten FRAX-Werte zur Einschätzung des Frakturrisikos der Patientinnen in den einzelnen Studien der betrachteten Vergleiche (siehe Tabelle 19)
- Änderung der Darstellung der Heterogenitätsprüfung der Studien im indirekten Vergleich von Denosumab gegenüber Zoledronat:

Ergänzung der statistischen Maße (Q, p-Wert und I²) zur Prüfung der Heterogenität in der metaanalytischen Zusammenfassung der Denosumab-Studien DIRECT und FREEDOM, die in den indirekten Vergleich von Denosumab gegenüber Zoledronat eingingen, sowie eine zusammenfassende Erläuterung, dass keine Heterogenität zwischen den beiden Studien beobachtet wurde (Abschnitt A3.3.2).

Zudem wurden in Textabschnitten zur metaanalytischen Zusammenfassung der Zoledronat-Studie HORIZON-PFT und der beiden Alendronat-Studien MK0217-035 und MK0217-037, die in die Sensitivitätsanalyse des indirekten Vergleichs von Denosumab

gegenüber Zoledronat und Alendronat eingingen, Angaben zum Gewicht der Studien, der Präzision der Schätzung und dem Stellenwert der Sensitivitätsanalyse für die Nutzen-Schaden-Abwägung ergänzt.

A2 Methodik gemäß Berichtsplan 1.0

Die folgenden Abschnitte geben den Wortlaut der Berichtsmethodik aus dem Berichtsplan wieder. Über diese Methodik hinausgehende Spezifizierungen oder Änderungen der Methoden im Projektverlauf werden in Abschnitt A1.2 erläutert. Im folgenden Text wird an den entsprechenden Stellen auf diesen Abschnitt verwiesen.

A2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

A2.1.1 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).

(Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.)

A2.1.2 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

¹ inklusive Fixkombinationen mit Alfacalcidol, Colecalciferol und Kalzium

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.

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 A2.3.3).

A2.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Gesamtmortalität
- Frakturen
 - Frakturen im Bereich der Hüfte
 - distale Radiusfrakturen (Zu diesem Endpunkt gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.)
 - symptomatische Wirbelkörperfrakturen
 - andere symptomatische Frakturen (Zu diesem Endpunkt gab es eine Änderung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.)
- 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.

A2.1.4 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 A2.1.2 genannten Interventionen und alle unter A2.1.3 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 A2.1.2 genannten Wirkstoffe eingeschlossen als auch RCTs, die diese Wirkstoffe mit einem möglichen Brückenkomparator vergleichen (siehe Abschnitt A2.1.2).

A2.1.5 Studiendauer

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

(Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.)

A2.1.6 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

A2.1.7 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 12: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	postmenopausale Frauen, bei denen aufgrund von Knochendichtemessungen und klinischen Faktoren von einer Osteoporose auszugehen ist und für die eine Behandlungsindikation besteht (siehe auch Abschnitt A2.1.1)
E2	Prüfintervention: Behandlung mit Bisphosphonaten, Teriparatid, Denosumab (siehe auch Abschnitt A2.1.2)
E3	Vergleichsintervention: Behandlung mit Bisphosphonaten, Teriparatid, Denosumab (siehe auch Abschnitt A2.1.2) Brückenkompator: 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 Brückenkompator vergleichen (siehe auch Abschnitt A2.1.2)
E4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.3 formuliert
E5	Studientyp: RCT
E6	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
E7	Vollpublikation verfügbar ^a
E8	Studiendauer mindestens 2 Jahre (24 Monate); (siehe auch Abschnitt A2.1.5)
<p>a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [38] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [39] 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>	

A2.1.8 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.

A2.1.9 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.

A2.2 Umfassende Informationsbeschaffung

A2.2.1 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.

A2.2.2 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.

A2.3 Informationsbewertung und Synthese

A2.3.1 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 A2.3.2). Anschließend werden die Informationen zusammengeführt und analysiert. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unter A2.3.3 bis A2.3.5 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.

A2.3.2 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.

(Zu diesem Vorgehen gab es eine Änderung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.)

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.

A2.3.3 Netzwerk-Metaanalysen

Um die Prüfinterventionen 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 Prüfinterventionen. Sollte keine NMA möglich sein und sollten keine direkten Vergleiche von Prüfinterventionen vorliegen, werden paarweise adjustierte indirekte Vergleiche nach der Methode von Bucher [40] 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 [41] 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 [42]) 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 [43,44]. Bayessche Verfahren werden ersatzweise verwendet. Die Auswahl der Modelle für die jeweiligen Metaanalysen erfolgt gemäß den Kriterien, die in den Allgemeinen Methoden 5.0 [37] sowie auch in den aktualisierten Allgemeinen Methoden 6.1 [26] 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 [45]. 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 A2.3.4).
- 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.

A2.3.4 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 eingestuft Effekt 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 A2.3.6).

A2.3.5 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 Meta-regressionen 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 A2.3.6).

A2.3.6 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.

A3 Details der Ergebnisse

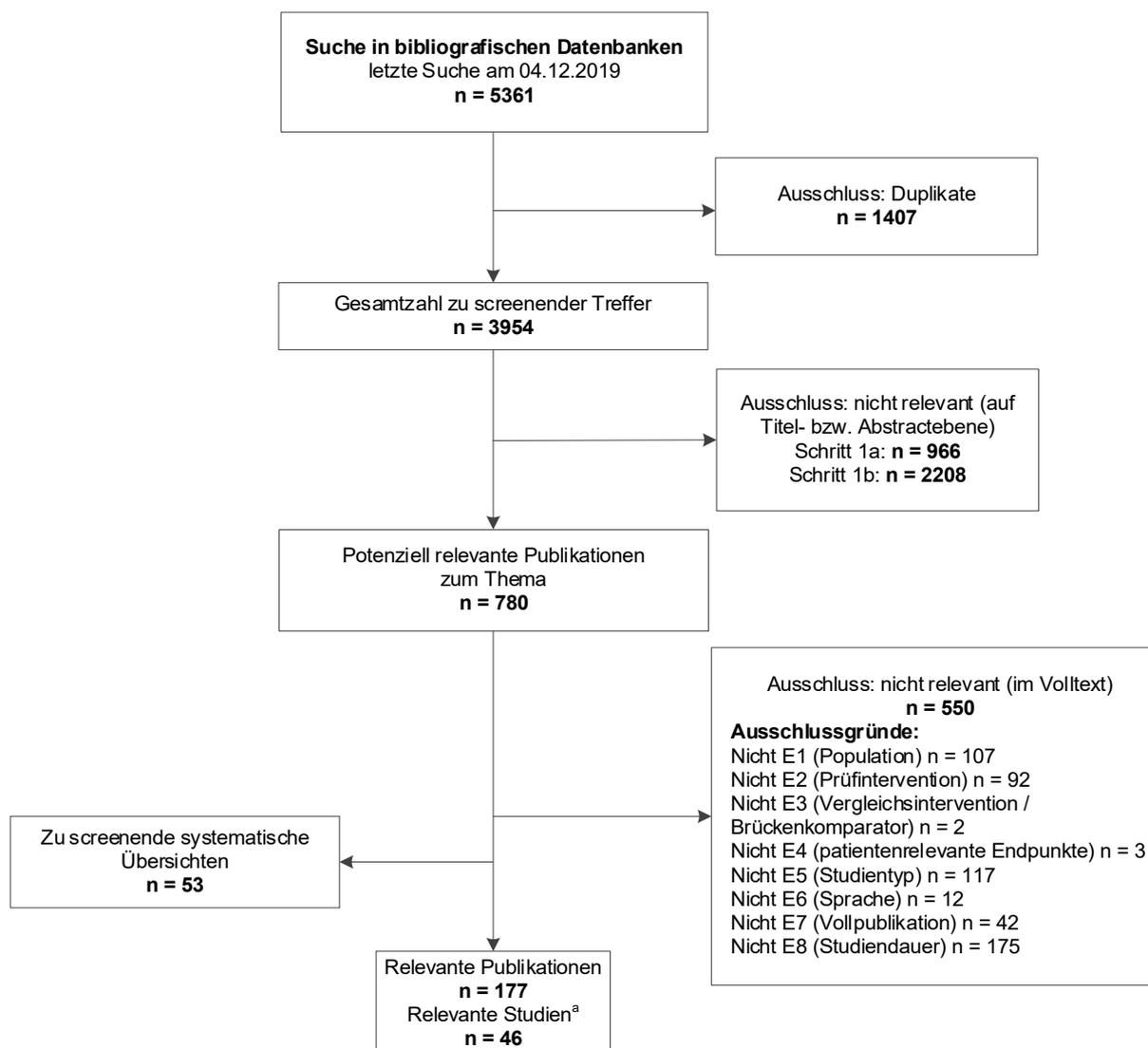
A3.1 Umfassende Informationsbeschaffung

A3.1.1 Primäre Informationsquellen

A3.1.1.1 Bibliografische Datenbanken

Abbildung 2 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A13.1. Die letzte Suche fand am 04.12.2019 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Kapitel A6.



a. nach den weiteren Schritten der Informationsbeschaffung resultierender Studienpool siehe Abschnitt A3.1.3

Abbildung 2: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion

Aus der bibliografischen Recherche wurden 177 relevante Publikationen identifiziert, die 46 Studien zugeordnet wurden.

Unter den 177 Publikationen waren 41 Publikationen, in denen Risedronat als Intervention untersucht wurde. Diese Publikationen wurden insgesamt 13 Studien zugeordnet. Aus den in Abschnitt A3.1.1.3 genannten Gründen wurden diese Studien nicht weiter berücksichtigt.

A3.1.1.2 Studienregister

Durch die Suche in Studienregistern wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert (Tabelle 13):

Tabelle 13: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Studienregister-ID	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
20080756	NCT02130973	ClinicalTrials.gov [46]	nein
5RO1 ARO5	NCT00668941	ClinicalTrials.gov [47]	nein
ARCH	NCT01631214	ClinicalTrials.gov [48]	ja
	2011-003142-41	EU Clinical Trials Register [49]	ja
	PER-085-12	Clinical Trials Peruvian Registry [50]	nein
B3D-JE-GHDB	NCT00433160	ClinicalTrials.gov [51]	ja
B3D-MC-GHBQ	NCT00035256	ClinicalTrials.gov [52]	nein
CL3-12911-019	2006-002732-22	EU Clinical Trials Register [53]	ja
	Isrctn82719233	ISRCTN Registry [54]	nein
CL3-12911-030	2007-001509-11	EU Clinical Trials Register [55]	ja
DIRECT	NCT00680953	ClinicalTrials.gov [56]	ja
	JapicCTI-090797	JAPIC Clinical Trials Information [57]	nein
DIVA	NCT00048074	ClinicalTrials.gov [58]	ja
	NCT00551174	ClinicalTrials.gov [59]	ja
	2004-002570-32	EU Clinical Trials Register [60]	nein
EUROFORS	NCT00191425	ClinicalTrials.gov [61]	nein
FREEDOM	NCT00089791	ClinicalTrials.gov [62]	ja
	NCT00523341	ClinicalTrials.gov [63]	ja
	2004-000138-35	EU Clinical Trials Register [64]	ja
	2007-001041-17	EU Clinical Trials Register [65]	ja
HORIZON-PFT	NCT00049829	ClinicalTrials.gov [66]	nein
MOBILE	NCT00048061	ClinicalTrials.gov [67]	ja
	NCT00081653	ClinicalTrials.gov [68]	ja
	2004-001548-60	EU Clinical Trials Register [69]	nein
Nakamura 2017	NCT02156960	ClinicalTrials.gov [70]	nein
TRIO	NCT00666627	ClinicalTrials.gov [71]	nein
	2006-004738-33	EU Clinical Trials Register [72]	ja
VERO	NCT01709110	ClinicalTrials.gov [73]	ja
	2012-000123-41	EU Clinical Trials Register [74]	ja

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A13.2. Die letzte Suche in Studienregistern fand am 08.01.2020 statt.

Die Suche in Studienregistern ergab 951 Treffer. In den Studienregistern wurden 16 relevante Studien identifiziert. Für alle 16 Studien lag eine Studienregistrierung vor, für 10 Studien enthielten die Studienregister Ergebnisberichte.

Die Studie CL3-12911-030 (zu Alendronat) wurde ausschließlich in Studienregistern identifiziert. Zu dieser Studie waren der Bericht zur Studienregistrierung und der Ergebnisbericht aus dem Studienregister die einzigen verfügbaren Dokumente. Für alle weiteren Studien lagen zusätzlich Zeitschriftenpublikationen und / oder Herstellerunterlagen vor.

In den Studienregistern wurden weitere 12 Studien identifiziert (17 Registereinträge), in denen Risedronat die Intervention darstellte. Aus den in Abschnitt A3.1.1.3 genannten Gründen wurden diese Studien nicht weiter berücksichtigt und sind daher in Tabelle 13 nicht mit aufgeführt.

41 Registereinträge, die 39 Studien zugeordnet wurden, konnten nicht sicher ein- oder ausgeschlossen werden, da nicht ausreichend Informationen vorliegen. Diese Registereinträge werden nicht weiter berücksichtigt.

A3.1.1.3 Herstelleranfragen

Alle Hersteller unterschrieben die Vereinbarung zur Regelung der vollständigen Informationsübermittlung.

Es wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente übermittelt (Tabelle 14):

Tabelle 14: Durch Hersteller übermittelte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Hersteller	Verfügbare Dokumente	Betrachteter Vergleich
FREEDOM	Amgen	Studienbericht [75]	Denosumab vs. Placebo
DIVA	Athnas	Studienbericht [76,77]	Ibandronat vs. Ibandronat (verschiedene Dosierungen) ^a
B3D-JE-GHDB	Lilly	Studienbericht [78]	Teriparatid vs. Placebo gefolgt von Teriparatid
EUROFORS		Studienbericht [79]	Teriparatid vs. Teriparatid gefolgt von Raloxifen vs. Teriparatid gefolgt von Placebo
VERO		Studienbericht [80]	Teriparatid vs. Risedronat
MK0217-035	MSD	Studienbericht [81]	Alendronat vs. Placebo
MK0217-037		Studienbericht [82]	Alendronat vs. Placebo
MK0217-041		Studienbericht [83]	Alendronat vs. Placebo
MK0217-063		Studienbericht [84]	Alendronat vs. Placebo
MK0217-072		Studienbericht [85]	Alendronat vs. Placebo
MK0217-118		Studienbericht [86]	Alendronat vs. Alendronat (verschiedene Dosierungen) ^a
HORIZON-PFT	Novartis	Studienbericht [87]	Zoledronat vs. Placebo

a. Nicht zugelassene Dosierungen verabreichter Wirkstoffe können potenziell als Brückenkomparator in einem Netzwerk fungieren.

Für folgende Studien fehlen Studienunterlagen:

Fehlende Studienunterlagen zu Ibandronat

Für die 2-Jahres-Studie MOBILE (Ibandronat 2,5 mg/Tag vs. Ibandronat 100 mg/Monat vs. Ibandronat 2-mal 50 mg/Monat vs. Ibandronat 150 mg/Monat) wurde von Athnas lediglich der Studienbericht nach 1 Jahr Behandlungsdauer übermittelt [88]. Für die Nutzenbewertung wären jedoch die Auswertungen nach 2 Jahren Behandlungsdauer relevant. Die Datenübermittlung ist daher unvollständig. Da für die Studie MOBILE sowie die in Tabelle 14 dargestellte Studie DIVA (Ibandronat 3 mg 3-mal pro Monat vs. Ibandronat 2,5 mg/Tag vs. Ibandronat 2 mg 2-mal pro Monat) jedoch im Netzwerk für einen indirekten Vergleich kein Brückenkomparator existiert, entsteht durch die fehlenden Daten keine Verzerrung im Netzwerk. Die Studien zu Ibandronat im Netzwerk sind vollständig. Ibandronat wird daher insgesamt als Intervention im Netzwerk berücksichtigt.

Fehlende Studienunterlagen zu Teriparatid

Für die 2 Studien B3D-MC-GHBQ (Teriparatid gefolgt von Raloxifen vs. Teriparatid gefolgt von Placebo gefolgt von Raloxifen) und B3D-MC-GHAH (Alendronat vs. Teriparatid) wurde von Lilly kein Studienbericht übermittelt. Die Datenübermittlung ist daher unvollständig. Da für die Studie B3D-MC-GHAH jedoch kein Brückenkomparator für einen indirekten Vergleich existiert und die Studie B3D-MC-GHBQ aus den im Abschnitt A3.2 beschriebenen Gründen ebenfalls nicht weiter betrachtet wird, entsteht durch die fehlenden Daten keine Verzerrung im relevanten Studienpool zu Teriparatid. Die für die Bewertung relevanten Studien zu Teriparatid sind vollständig. Teriparatid wird daher insgesamt als Intervention in einem Netzwerk berücksichtigt.

Fehlende Studienunterlagen zu Risedronat

Für 15 Studien (1998012, 2005032, 2007008, HMR4003B/4001, HMR4003E/3001, HMR4003E/3002, RBL004494, RHE009293, RHN009193, ROE009493, RVE009093 und die 2 zugehörigen Extensionen 1998080 sowie RVE1996077, RVN008993 und zugehörige Extension RVN1996052) mit der Intervention Risedronat wurden Studienunterlagen von Theramex angefragt. Zu keiner der Studien wurde ein Studienbericht übermittelt. Laut Angabe des Herstellers konnten die angefragten vollständigen Studienberichte nicht komplett zur Verfügung gestellt werden, da eine mehrmalige Weitergabe des Produktes an einen neuen Zulassungsinhaber im Rahmen diverser Mergers-&-Acquisitions(M&A)-Aktivitäten in der Vergangenheit erfolgt sei. Für die Studie HMR4003E/3001 wurde lediglich der statistische Analyseplan übermittelt. Für 2 weitere identifizierte Studien (VERT-NA und BMD-NA) mit der Intervention Risedronat, zu denen bei Theramex weitere Informationen angefragt wurden, hat der Hersteller ebenfalls keine Studienunterlagen übermittelt. Die Datenübermittlung ist daher unvollständig.

Von den insgesamt 17 Studien, zu denen Studienunterlagen beim Hersteller angefragt wurden, wurden 2 Studien (1998012, HMR4003E/3002) in weiteren Prüfschritten ausgeschlossen, da sie das Einschlusskriterium E8 (Mindestdauer) nicht erfüllten. Zu 8 der verbleibenden 15 Studien (2005032, HMR4003B/4001, HMR4003E/3001, RBL004494, RHE009293, RHN009193, RVN008993 und zugehörige Extension RVN1996052) wurde keine Publikation in den bibliografischen Datenbanken identifiziert.

12 der 15 Studien (HMR4003B/4001, RBL004494, RHE009293, RHN009193, ROE009493, RVE009093 und die 2 zugehörigen Extensionen 1998080 sowie RVE1996077, RVN008993 und zugehörige Extension RVN1996052, VERT-NA und BMD-NA) vergleichen Risedronat mit Placebo und wären demnach für ein Netzwerk potenziell relevant. Nur zu 6 dieser Studien (ROE009493, RVE009093 und zugehörige Extensionen 1998080 sowie RVE1996077, VERT-NA, BMD-NA) wurde eine Publikation in den bibliografischen Datenbanken identifiziert. Eine Verzerrung durch Publikationsbias ist für die Intervention Risedronat daher wahrscheinlich. Folglich wird für die Intervention Risedronat kein Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt für einen Nutzen bzw. Schaden abgeleitet [26] (Ausnahme: siehe Abschnitt A3.4.3).

Risedronat als Brückenkomparator

Auch wenn für Risedronat wie zuvor beschrieben eine unvollständige Datenübermittlung des Herstellers vorliegt, stellt sich die Frage, ob Risedronat in einem potenziellen Netzwerk als Brückenkomparator für indirekte Vergleiche der anderen in der vorliegenden Bewertung betrachteten Interventionen fungieren kann. Dafür muss gewährleistet sein, dass in einem potenziellen Netzwerk auf den Kanten zwischen diesen Interventionen und dem Brückenkomparator Risedronat alle Studiendaten vollständig vorliegen. Die Unvollständigkeit der Herstellerunterlagen für Risedronat steht der Verwendung von Risedronat als Brückenkomparator nicht entgegen, da keine der beim Hersteller angefragten Studien zu Risedronat auf einer solchen Kante in einem potenziellen Netzwerk liegt und daher für

potenzielle indirekte Vergleiche alle Studien vollständig vorliegen. Der Wirkstoff Risedronat konnte demnach in einem Netzwerk weiterhin als Brückenkomparator fungieren.

A3.1.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

Über weitere Informationsquellen und Suchtechniken identifizierte relevante Studien beziehungsweise Dokumente werden nachfolgend nur dargestellt, wenn sie nicht bereits über die primären Informationsquellen gefunden wurden.

A3.1.2.1 Zulassungsbehörden

Auf der Website der EMA und der FDA wurden keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert, die nicht über andere Rechenschritte gefunden werden konnten.

Angaben zum Vorgehen finden sich in Abschnitt A13.3. Die letzte Suche fand am 03.04.2020 statt.

A3.1.2.2 G-BA-Website und IQWiG-Website

Auf den Websites des G-BA und des IQWiG wurde ein relevantes Dokument zu einer Studie identifiziert [89], das über andere Rechenschritte nicht gefunden werden konnte.

Tabelle 15: In IQWiG-Produkten, öffentlich zugänglichen Herstellerunterlagen oder Beschlüssen des G-BA identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Verfügbare Dokumente ([Zitat])
ARCH	Dossierbewertung A20-24 [89]

Angaben zum Vorgehen finden sich in Abschnitt A13.3. Die letzte Suche fand am 27.12.2021 statt.

A3.1.2.3 Anwendung weiterer Suchtechniken

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden 53 systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A6.1.

Die Referenzlisten der aktuellsten 11 systematischen Übersichten aus den Jahren 2019 und 2018 wurde gesichtet [17,90-99].

Es fanden sich keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

A3.1.2.4 Anhörung

Im Rahmen der Anhörung zum Berichtsplan sowie der Anhörung zum Vorbericht wurden keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente genannt, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

A3.1.2.5 Autorenanfragen

Für die vorliegende Bewertung wurden Autorenanfragen versendet (Tabelle 16). Die Informationen aus den eingegangenen Antworten sind in die Studienbewertung eingeflossen.

Tabelle 16: Übersicht über Autorenanfragen

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
Bai 2013	Übermittlung Studienbericht oder anderweitig zusätzliche Informationen zu Studienmethodik und Ergebnissen	nein	entfällt
Carfora 1998	Übermittlung Studienbericht oder anderweitig zusätzliche Informationen zu Studienmethodik und Ergebnissen	nein	entfällt
DIRECT	Übermittlung Studienbericht oder anderweitig zusätzliche Informationen zu Studienmethodik und Ergebnissen	ja	Die Richtlinie zum Offenlegen von Daten der Firma Daiichi Sankyo erlaubt die Zusendung der angefragten Unterlagen für die Studie nicht, da die Studie vor dem in der Richtlinie genannten Stichtag (Januar 2014) durchgeführt wurde.
Frediani 1998	Übermittlung Studienbericht oder anderweitig zusätzliche Informationen zu Studienmethodik und Ergebnissen	nein	entfällt
Gonnelli 1999	Übermittlung Studienbericht oder anderweitig zusätzliche Informationen zu Studienmethodik und Ergebnissen	nein	entfällt
Guanabens 2013	Übermittlung Studienbericht oder anderweitig zusätzliche Informationen zu Studienmethodik und Ergebnissen	ja	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hinweis, dass Studienmethodik und Ergebnisse in der Publikation ausführlich dargestellt seien ▪ keine Übermittlung des Studienberichts
Liang 2017	Übermittlung Studienbericht oder anderweitig zusätzliche Informationen zu Studienmethodik und Ergebnissen	nein	entfällt
Muscoso 2004	Übermittlung Studienbericht oder anderweitig zusätzliche Informationen zu Studienmethodik und Ergebnissen	nein	entfällt
Nakamura 2017	Übermittlung Studienbericht oder anderweitig zusätzliche Informationen zu Studienmethodik und Ergebnissen	nein	entfällt
Tan 2016	Übermittlung Studienbericht oder anderweitig zusätzliche Informationen zu Studienmethodik und Ergebnissen	nein	entfällt
TRIO	Übermittlung Studienbericht oder anderweitig zusätzliche Informationen zu Studienmethodik und Ergebnissen	nein	entfällt

Es wurden 11 Autorenanfragen zu relevanten Studien versendet, für die jeweils eine Zeitschriftenpublikation vorlag und kein Hersteller als Sponsor identifiziert wurde. Angefragt wurde die Übermittlung von Studienberichten. Sofern keine E-Mail-Adresse zur Verfügung

stand, wurde die Anfrage auf dem Postweg verschickt. Von den 11 Autorenanfragen wurde zu 2 Anfragen eine Antwort erhalten. Für keine der Studien wurden die angefragten Unterlagen übermittelt. Die Studien gingen daher auf Basis der in den vorliegenden Quellen vorhandenen Informationen in die Nutzenbewertung ein.

A3.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte wurden insgesamt 37 relevante Studien identifiziert (siehe auch Tabelle 17). 3 dieser Studien (MK0217-041, MK0217-063 und MK0217-118) konnten nur aus nicht öffentlichen Quellen identifiziert werden.

Tabelle 17: Studienpool der Nutzenbewertung (mehrseitige Tabelle)

Studie	Verfügbare Dokumente			
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern	Studienbericht aus Herstellerunterlagen (nicht öffentlich zugänglich)	Sonstige Dokumente
20080756 ^a	ja [100]	ja [46] / nein	nein	nein
5RO1 ARO5 ^a	ja [101,102]	ja [47] / nein	nein	nein
ARCH ^a	ja [103,104]	ja [48-50] / ja	nein	ja [89]
B3D-JE-GHDB ^a	ja [105-107]	ja [51] / ja	ja [78]	nein
B3D-MC-GHBQ ^a	ja [108]	ja [52] / nein	nein	nein
Bai 2013	ja [109]	nein	nein	nein
Carfora 1998 ^a	ja [110]	nein	nein	nein
CL3-12911-019 ^a	ja [111,112]	ja [53,54] / ja	nein	nein
CL3-12911-030 ^a	nein	ja [55] / ja	nein	nein
DIRECT	ja [30,113]	ja [56,57] / ja	nein	nein
DIVA ^a	ja [114-118]	ja [58-60] / ja	ja [76,77]	nein
El-Hamamsy 2016 ^a	ja [119]	nein	nein	nein
EUROFORS ^a	ja [120-124]	ja [61] / nein	ja [79]	nein
Evio 2004 ^a	ja [125,126]	nein	nein	nein
Frediani 1998 ^a	ja [127]	nein	nein	nein
FREEDOM	ja [27,128-172]	ja [62-65] / ja	ja [75]	nein
Gonelli 1999 ^a	ja [173]	nein	nein	nein
Guanabens 2013	ja [34]	nein	nein	nein
HORIZON-PFT	ja [28,164,174-195]	ja [66] / nein	ja [87]	nein
Kuzmanova 2011 ^a	ja [196]	nein	nein	nein
Liang 2017 ^a	ja [197]	nein	nein	nein
MK0217-035	ja [29,198-205]	nein	ja [81]	nein
MK0217-037	ja [29,198-204]	nein	ja [82]	nein
MK0217-041	nein	nein	ja [83]	nein
MK0217-063	nein	nein	ja [84]	nein
MK0217-072 ^a	ja [206,207]	nein	ja [85]	nein
MK0217-118 ^a	nein	nein	ja [86]	nein
MOBILE ^a	ja [208-213]	ja [67-69] / ja	ja [88] ^b	nein
Muscoso 2004 ^a	ja [214]	nein	nein	nein
Nakamura 2017 ^a	ja [215,216]	ja [70]	nein	nein
Peretz 2003 ^a	ja [217]	nein	nein	nein
Rizzoli 2002 ^a	ja [218]	nein	nein	nein
Sosa 2002 ^a	ja [219]	nein	nein	nein
Tan 2016 ^a	ja [220]	nein	nein	nein
Tascioglu 2005 ^a	ja [221]	nein	nein	nein
TRIO	ja [35,222,223]	ja [71,72] / ja	nein	nein
VERO	ja [33,224-228]	ja [73,74] / ja	ja [80]	nein

Tabelle 17: Studienpool der Nutzenbewertung (mehrseitige Tabelle)

<p>a. Die Studie erfüllt die Einschlusskriterien, konnte aber im Folgenden nicht weiter für die Nutzenbewertung betrachtet werden. Die Gründe werden in Abschnitt A3.2 erläutert.</p> <p>b. Es wurde vom Hersteller ein Studienbericht nach 1 Jahr Behandlungsdauer übermittelt; dieser ist für die Nutzenbewertung jedoch nicht relevant (siehe Abschnitt A3.1.1.3).</p>

A3.1.4 Studien ohne berichtete Ergebnisse

Es wurden keine relevanten Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert.

A3.2 Eignung der Studien für eine Netzwerk-Metaanalyse

Von den 37 relevanten Studien (siehe Tabelle 17) wurden 26 Studien nicht weiter für die Nutzenbewertung betrachtet: 18 Studien waren ohne relevanten direkten Vergleich bzw. geeigneten (Brücken-)Komparator und zu 8 Studien lagen keine ausreichenden Informationen zur Prüfung des Frakturrisikos vor. Dies wird nachfolgend in den einzelnen Abschnitten erläutert.

Studien ohne relevanten direkten Vergleich bzw. geeigneten (Brücken-)Komparator

18 der 37 Studien im Studienpool (siehe Tabelle 17) konnten nicht für weitere Prüfschritte herangezogen werden.

In 16 der 18 Studien lagen weder direkte Vergleiche der interessierenden Interventionen vor, noch stellten die jeweiligen Vergleichsinterventionen einen geeigneten Brückenkomparator für indirekte Vergleiche im Studienpool dar, da keine andere Studie eine ähnliche Vergleichsintervention führte. Die Charakterisierung der eingeschlossenen Studien ohne direkten Vergleich der Interventionen bzw. ohne geeigneten Brückenkomparator liegt in Tabelle 57 (Kapitel A7) vor.

2 der 18 Studien betrachten als Intervention eine Therapiesequenz mit mehreren aufeinanderfolgenden Wirkstoffen. Dies sind die beiden Studien EUROFORS und B3D-MC-GHBQ. Eine Charakterisierung dieser 2 eingeschlossenen Studien findet sich in Tabelle 58 (Kapitel A8). Beide Studien werden ebenfalls nicht weiter berücksichtigt. In den Studien wird eine Therapiesequenz mit den 2 aktiven Komponenten Teriparatid und Raloxifen untersucht. In den anderen Studien des identifizierten Studienpools werden hingegen Einzelsubstanzen und keine Therapiesequenzen untersucht. Ergebnisse zum Vergleich von Einzelsubstanzen und einer Therapiesequenz sind nicht sinnvoll interpretierbar. Ein Vergleich unterschiedlicher Therapiesequenzen untereinander ist nicht möglich, da in den 2 Studien EUROFORS und B3D-MC-GHBQ nur 1 Therapiesequenz (Teriparatid gefolgt von Raloxifen) abgebildet ist. Die beiden Studien zur aufeinanderfolgenden Therapie mit Teriparatid und Raloxifen werden mangels relevanter Vergleichsintervention deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht betrachtet.

Darüber hinaus fehlen im vorliegenden Studienpool insbesondere Daten zu Therapiesequenzen, die für den deutschen Versorgungsalltag als zweckmäßig beschrieben werden, z. B. zu

Teriparatid gefolgt von einem Bisphosphonat [229]. Behandlungsstrategien mit mehreren aufeinanderfolgenden Wirkstoffen gewinnen durch die häufig langen Erkrankungsdauern vor allem im Hinblick auf eine Langzeitbehandlung an Bedeutung [16]. Die identifizierten Studien bilden allerdings Behandlungsdauern von 2 (Studie EUROFORS) bzw. maximal 3 (Studie B3D-MC-GHBQ) Jahren ab, sodass gerade im Hinblick auf eine Langzeitbehandlung mit den vorliegenden Daten ebenfalls keine Aussage möglich wäre.

Es verbleiben damit 19 Studien im Studienpool, für die die Prüfung der Ähnlichkeitsannahme für die Netzwerk-Metaanalyse erfolgen sollte (siehe Abbildung 3).

Datenverfügbarkeit für die Prüfung der Ähnlichkeitsannahme

Für die 19 verbleibenden Studien des Studienpools sollte eingeschätzt werden, ob die Ähnlichkeitsannahme erfüllt ist, die eine Voraussetzung für die Durchführung und Interpretation von NMAs oder indirekten Vergleichen ist. Als zentraler Faktor für die Ähnlichkeitsannahme sollte das Frakturrisiko der in den Studien eingeschlossenen Patientinnen eingeschätzt werden. Die 4 Faktoren Alter, T-Wert, BMI (bzw. Größe und Gewicht) und bereits bestehende Frakturen spielen eine wesentliche Rolle zur Einschätzung des Frakturrisikos [1,5,23]. Das Vorliegen von Angaben zu diesen 4 Faktoren wurde daher als Mindestanforderung an die vorliegenden Informationen in den Studien festgelegt, um das Frakturrisiko und die Ähnlichkeit der Studien hinsichtlich des Frakturrisikos der Patientinnen hinreichend sicher einschätzen zu können. Zu weiteren Faktoren, die das Frakturrisiko der Patientinnen beeinflussen können (z. B. Hüftfrakturen in der Familie, Einnahme von Glukokortikoiden), lagen in allen Studien durchweg so wenige Angaben vor, dass sie bei der Einschätzung des Frakturrisikos nicht berücksichtigt werden konnten.

In insgesamt 8 der 19 Studien lagen nicht zu allen 4 als Mindestanforderung definierten Faktoren Informationen vor. Überwiegend fehlten dabei Informationen zu bestehenden Frakturen, teils jedoch auch Informationen zum T-Wert oder zum Alter. Dies betraf die Studien Carfora 1998, Frediani 1998, Gonelli 1999, MK0217-072, Muscoso 2004, Liang 2017, Tan 2016 und Nakamura 2017. Diese 8 Studien wurden daher aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen, da eine Beurteilung des Frakturrisikos aufgrund der nicht ausreichenden Informationen nicht verlässlich möglich war (siehe Abbildung 3).

Es ist anzumerken, dass für diese 8 Studien nicht nur Informationen zur Beurteilung des Frakturrisikos fehlen. Vielmehr liegen auch nur sehr begrenzte Angaben zu einzelnen patientenrelevanten Endpunkten in diesen Studien vor (siehe Tabelle 18). Der Ausschluss dieser Studien aus der weiteren Betrachtung führt demnach nicht dazu, dass relevante Ergebnisse für die Nutzenbewertung nicht dargestellt werden.

Die verfügbaren Informationen zu allen 19 Studien (Charakterisierung der Studien, Beschreibung der Populationen gemäß Studienplanung, Charakterisierung der Studienpopulationen sowie verfügbare Daten zu patientenrelevanten Endpunkten) finden sich

in Tabelle 59 bis Tabelle 70 (Kapitel A9, 8 Studien ohne ausreichende Information zur Prüfung des Frakturrisikos sind kursiv dargestellt).

Insgesamt verbleiben somit 11 Studien, für die die Ähnlichkeitsprüfung vorgenommen werden kann.

Abbildung 3 zeigt das Flussdiagramm zur Übersicht über die Studien vom Ergebnis der Informationsbeschaffung bis zum Studienpool, für den die Ähnlichkeitsprüfung durchgeführt werden kann.

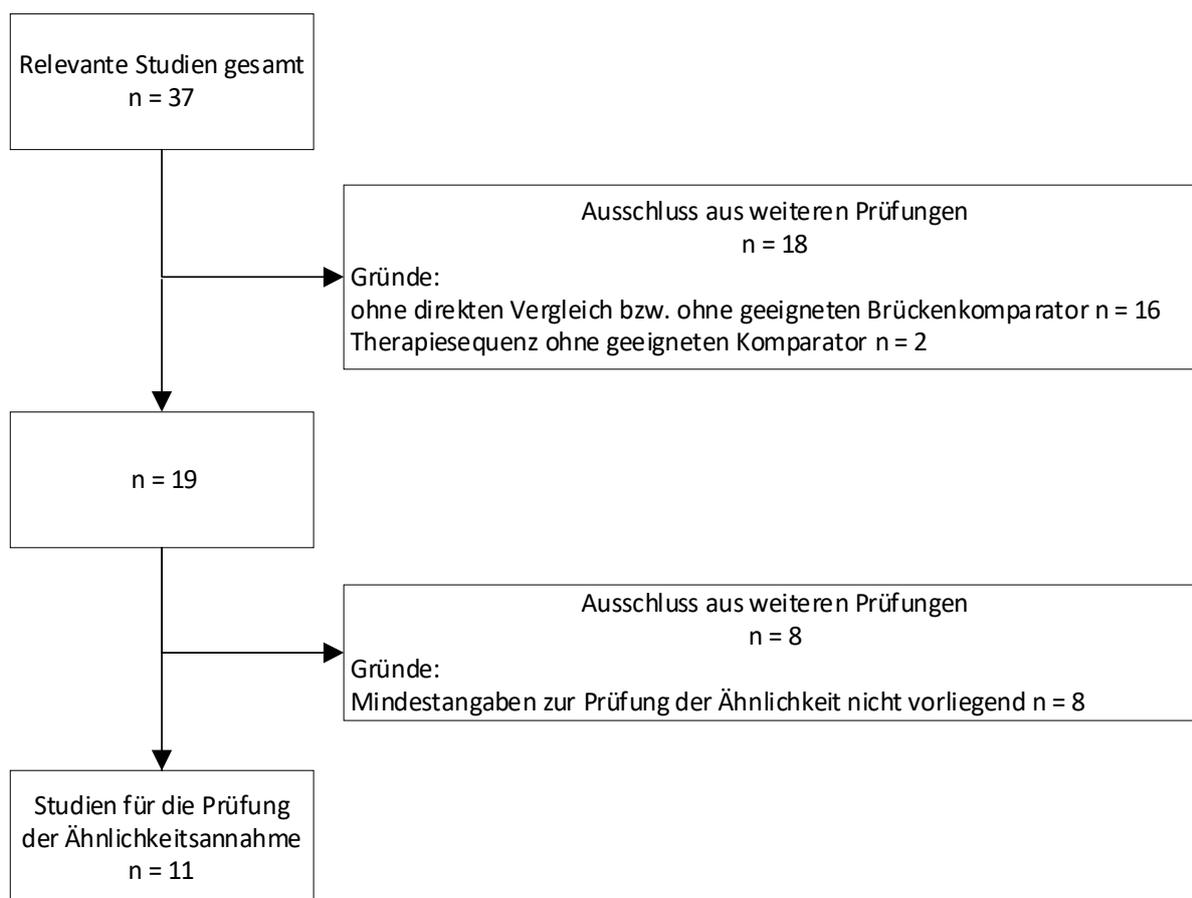


Abbildung 3: Flussdiagramm zur Übersicht über den Studienpool

Datenverfügbarkeit in verbleibenden Studien insgesamt limitiert

Auch in den verbleibenden 11 Studien ist die Datenverfügbarkeit zu patientenrelevanten Endpunkten insgesamt limitiert. Dies stellt eine grundsätzliche Einschränkung für die vorliegende Nutzenbewertung dar. Eine zusammenfassende Übersicht zur Datenverfügbarkeit in allen 19 Studien, für die die Prüfung der Ähnlichkeitsannahme initial erfolgen sollte, ist in der nachfolgenden Tabelle 18 dargestellt (8 Studien ohne ausreichende Information zur Prüfung des Frakturrisikos sind kursiv dargestellt).

Tabelle 18: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte (Studienpool für die Prüfung der Ähnlichkeitsannahme) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Endpunkte													
	Gesamtmortalität	Frakturen ^a				Schmerzen	Funktionseinschränkung	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	Osteonekrosen des Kiefers	Symptomatische atypische Femurfrakturen	UES des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs und SUEs)	
		Frakturen im Bereich der Hüfte	Distale Radiusfrakturen	Symptomatische Wirbelkörperfrakturen	Nicht vertebrale symptomatische Frakturen									
Bisphosphonate, Alendronat														
<i>Carfora 1998</i>	–	–	–	– ^b	–	–	–	–	–	–	–	–	–	○ ^c
<i>Frediani 1998</i>	–	–	–	–	–	–	–	–	–	●	–	–	–	○ ^c
<i>Gonelli 1999</i>	–	–	–	–	–	–	–	–	–	●	–	–	–	–
MK0217-035	●	–	–	–	–	–	–	–	●	●	–	–	–	○ ^d
MK0217-037	●	–	–	–	–	–	–	–	●	●	–	–	–	○ ^d
MK0217-041	●	–	–	–	–	–	–	–	●	●	–	–	–	○ ^d
MK0217-063	●	–	–	–	–	–	–	–	●	●	–	–	–	○ ^d
<i>MK0217-072</i>	●	–	–	–	–	–	–	–	●	●	–	–	–	○ ^d
<i>Muscoso 2004</i>	–	○ ^e	○ ^e	– ^b	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
TRIO	–	–	–	–	–	–	–	–	●	–	–	–	–	●
Bisphosphonate, Zoledronat														
Bai 2013	–	○ ^e	–	– ^b	–	–	–	–	●	–	–	–	–	–
HORIZON-PFT	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	–	–	●
<i>Liang 2017</i>	–	–	–	–	–	–	–	–	●	–	●	–	–	–
Denosumab														
DIRECT	●	●	–	– ^b	●	–	–	–	●	●	●	●	–	○ ^c
FREEDOM	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	–	–	●
Teriparatid														
VERO	●	●	●	●	●	●	–	–	●	●	●	●	–	●
Direktvergleich, Bisphosphonate														
Guanabens 2013	x	●	●	– ^b	●	–	–	–	●	●	–	–	–	–
<i>Tan 2016</i>	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	○ ^d
Direktvergleich, Denosumab vs. Denosumab + Teriparatid														
<i>Nakamura 2017</i>	–	–	–	–	–	–	–	–	●	–	–	–	–	–

Tabelle 18: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte (Studienpool für die Prüfung der Ähnlichkeitsannahme) (mehrseitige Tabelle)

<p>a. Endpunkte zu Frakturen werden dann für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen, wenn sie in adäquater Operationalisierung als Wirksamkeitsendpunkt erhoben wurden. Ergebnisse zu Frakturen, die im Rahmen der UE-/SUE-Auswertung z. B. als einzelne PTs berichtet wurden, werden nicht herangezogen, weil zum einen unklar ist, ob es sich bei diesen um niedrig traumatische osteoporosetypische Frakturen handelt. Zum anderen ist die Auswertung im Rahmen der UEs/SUEs nicht hinreichend mit einer klar definierten und systematischen Erfassung von Frakturen als Wirksamkeitsendpunkt vergleichbar. Eine Angabe zu den Studien, in denen Frakturen als UE bzw. SUE ausgewertet wurden, ist Tabelle 59 zu den Studiencharakteristika zu entnehmen.</p> <p>b. Wirbelkörperfrakturen wurden erhoben, jedoch nicht separat als symptomatische Wirbelkörperfrakturen.</p> <p>c. Es wurden lediglich Ereignisse einzelner PTs, aber keine Ergebnisse zur SOC gastrointestinale Erkrankungen (codiert nach MedDRA) berichtet.</p> <p>d. Für die UE-Erhebung wurde nicht die MedDRA-Codierung, sondern ein anderes Codiersystem verwendet. Die über dieses Codiersystem erfassten Ereignisse bilden die SOC gastrointestinale Erkrankungen (codiert nach MedDRA), gemäß Operationalisierung des Endpunkts, nicht vollständig ab.</p> <p>e. Angaben zur Anzahl der Patientinnen mit Ereignis liegen nicht vor. Es wird lediglich eine mittlere Häufigkeit von Frakturen berichtet. Ein Rückschluss auf die Anzahl der Patientinnen mit Ereignis ist nicht möglich, da Doppelzählungen der Ereignisse nicht auszuschließen sind.</p> <ul style="list-style-type: none"> ●: Endpunkt wurde erhoben. ○: Daten wurden berichtet, aber waren auf Studienebene nicht verwertbar: siehe Erläuterungen der entsprechenden Fußnoten x: Daten wurden trotz geplanter Erhebung nicht berichtet. –: Der Endpunkt wurde nicht erhoben bzw. es liegen keine Angaben zum Endpunkt vor. <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>

Prüfung der Ähnlichkeitsannahme

Informationen, die zur Prüfung der Ähnlichkeit der Studien herangezogen wurden, sind in Tabelle 59 bis Tabelle 69 (Kapitel A9) dargestellt (Tabellen zur Charakterisierung der eingeschlossenen Studien, zur Charakterisierung der Intervention, zur Beschreibung der Populationen gemäß Studienplanung sowie zur Charakterisierung der eingeschlossenen Studienpopulation).

Frakturrisiko

Wie oben bereits beschrieben, sollte als zentraler Faktor für die Prüfung der Ähnlichkeitsannahme das Frakturrisiko der eingeschlossenen Patientinnen in den Studien eingeschätzt werden.

Für die verbleibenden 11 Studien, für die zu den 4 Faktoren Alter, T-Wert, BMI (bzw. Größe und Gewicht) und bestehende Frakturen Angaben verfügbar waren, wurde zunächst eine qualitative Einschätzung des Frakturrisikos der eingeschlossenen Patientinnen vorgenommen (siehe Tabelle 19). Diese Einschätzung erfolgte auf Basis der Angaben zu den Patientencharakteristika für diese 4 Faktoren.

Aus der qualitativen Einschätzung ergab sich eine Aufteilung des Studienpools in Studien mit Patientinnen mit einem hohen Frakturrisiko und Studien mit Patientinnen mit einem niedrigen

bzw. eher mittleren Frakturrisiko. Eine klare Grenze für die Einschätzung des Frakturrisikos als z. B. hoch existiert dabei nicht. Allerdings heben sich die Studien, in denen das Frakturrisiko der Patientinnen als hoch eingeschätzt wird, insbesondere die Mittelwerte der Faktoren Alter, T-Wert und bestehende Frakturen, deutlich von den Mittelwerten dieser Faktoren in den Studien ab, in denen das Frakturrisiko der Patientinnen als niedrig bzw. mittel eingeschätzt wird. Zu weiteren Faktoren, die zur Beurteilung des Frakturrisikos wichtig sind (z. B. Hüftfrakturen in der Familie, Einnahme von Glukokortikoiden), lagen wie oben bereits beschrieben nur vereinzelt Informationen vor, sodass diese nicht zusätzlich zur Einschätzung des Frakturrisikos herangezogen werden konnten.

Tabelle 19: Einschätzung des Frakturrisikos in den verbleibenden 11 Studien

Studie	Qualitative Einschätzung Frakturrisiko	Annäherung an das Frakturrisiko ^a über FRAX ^b	Frakturrisiko ^a mittels FRAX ^b in (%) ^c	Beginn der Studie
Bisphosphonate, Alendronat				
MK0217-035	niedrig	mittel	13,8	1991
MK0217-037	niedrig	niedrig	8,7	1991
MK0217-041	niedrig	niedrig	5,4	1991
MK0217-063	niedrig	niedrig	4,4	1993
TRIO	mittel	mittel	11,5	2007
Bisphosphonate, Zoledronat				
Bai 2013	niedrig	niedrig	4,8	2008
HORIZON-PFT	hoch	hoch	21,6	2002
Denosumab				
DIRECT	hoch	hoch	18	2008
FREEDOM	hoch	hoch	15,2	2004
Teriparatid				
VERO	hoch	hoch	19,6	2012
Direktvergleich, Bisphosphonate				
Guanabens 2013	niedrig	niedrig	5,4	2007
a. gewichtetes Mittel des 10-Jahres-Frakturrisikos für major osteoporotische Frakturen b. Fracture Risk Assessment Tool [230] c. Wert ergibt sich auf Basis der Studiendaten zu bestehenden Frakturen (ja / nein) unter Berücksichtigung der Region, des durchschnittlichen Alters, BMI und T-Scores in der Studie. BMI: Body-Mass-Index; FRAX: Fracture Risk Assessment Tool				

Um die beschriebene qualitative Einschätzung des Frakturrisikos zu objektivieren, wurde zudem das 10-Jahres-Frakturrisiko für major osteoporotische Frakturen (hüftnahe Frakturen, klinische Wirbelkörperfrakturen, Oberarmfrakturen und Unterarmfrakturen) mit dem Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) näherungsweise berechnet (siehe Tabelle 19) [23-25]. Dabei wurde wie folgt vorgegangen:

- Für die FRAX-Berechnung ist zunächst die Auswahl einer entsprechenden Region erforderlich. Für viele der 11 Studien war dies eindeutig, da diese nur in 1 Land durchgeführt wurden. Für multizentrische Studien mit überwiegend kaukasischen Patientinnen wurde auf Basis der Angaben zur Zentrenzahl pro Land und einer Einordnung der Länder in verschiedene Risikogruppen (vgl. [2] und [8]) als Referenzland ein im Mittelfeld liegendes Land aus der jeweiligen Risikokategorie gewählt, in der die meisten Studienzentren lagen. (Informationen zur Patientenzahl pro Zentrum lagen nicht vor.)
- Zu den Faktoren Alter, BMI (bzw. Größe und Gewicht) und T-Wert wurden die entsprechenden Mittelwerte in das FRAX eingegeben.
- Zu bestehenden Frakturen ist im FRAX nur die Angabe „ja“ bzw. „nein“ möglich. Es wurde zunächst jeweils eine FRAX-Berechnung mit der Angabe zu bestehenden Frakturen „ja“ sowie „nein“ durchgeführt. Entsprechend dem Anteil der Patientinnen mit Frakturen, d. h. der Patientinnen, für die die Angabe „ja“ zutreffend ist, wurde anschließend aus beiden Berechnungen ein gewichtetes Mittel für das 10-Jahres-Frakturrisiko der Patientinnen in der jeweiligen Studie berechnet.

Bei der Berechnung des 10-Jahres-Frakturrisikos mit FRAX bestehen diverse Unsicherheiten. Die Berechnungen können nur auf Mittelwerten aus den jeweiligen Studien basieren, das FRAX ist jedoch auf die Berechnung eines patientenindividuellen Frakturrisikos ausgelegt. Die Berechnungen basieren auf den Angaben zu den 4 benannten Faktoren, weitere Risikofaktoren konnten aufgrund unzureichender vorliegenden Angaben nicht berücksichtigt werden. Des Weiteren gehen im Hinblick auf die bestehenden Frakturen z. B. die Anzahl der Frakturen und der Schweregrad von Wirbelkörperfrakturen nicht in die FRAX-Berechnungen ein. Trotz dieser Unsicherheiten stimmen die Ergebnisse des Versuchs der Objektivierung der qualitativen Einschätzung über die FRAX-Berechnungen mit Ausnahme der Studie MK0217-035 mit den Ergebnissen der qualitativen Einschätzung überein und zeigen, dass Unterschiede im Frakturrisiko zwischen den Studien bestehen (siehe Tabelle 19).

Aus der gemeinsamen Betrachtung der qualitativen und quantitativen Einschätzung ergibt sich für die Studien die folgende Einstufung.

- In den Studien HORIZON-PFT, DIRECT, FREEDOM und VERO wird das Frakturrisiko der Patientinnen als insgesamt hoch eingeschätzt.
- In den Studien MK0217-037, -041, -063, Bai 2013 und Guanabens 2013 wird das Frakturrisiko der Patientinnen im Vergleich zu den oben genannten Studien als niedriger eingestuft. Diese sind entsprechend von den Studien mit Patientinnen mit hohem Frakturrisiko deutlich abzugrenzen.
- In den Studien MK0217-035 und TRIO wird das Frakturrisiko der Patientinnen als mittel eingeordnet. Diese kommen den Studien mit Patientinnen mit hohem Frakturrisiko zwar näher als den Studien mit niedrigem Frakturrisiko, allerdings zeigen sich für diese Studien, wie oben beschrieben, trotzdem erkennbare Unterschiede in Bezug auf Alter,

T-Wert und die zu Studienbeginn bestehenden Frakturen im Vergleich zu den Studien mit hohem Frakturrisiko, sodass eine Einschätzung des Frakturrisikos als hoch fraglich erscheint.

Für die Studien MK0217-035 und -037 ist darauf hinzuweisen, dass es sich um nahezu identisch geplante Schwesterstudien handelt. Allerdings wurde die Studie MK0217-035 ausschließlich in den USA durchgeführt, während die Studie MK0217-037 weltweit (außer in den USA) durchgeführt wurde. Der Unterschied in der Region führt in den FRAX-Berechnungen des 10-Jahres-Frakturrisikos dazu, dass dieses in der Studie MK0217-035 höher eingeschätzt wird als das in der Studie MK0217-037. In der qualitativen Einschätzung zeigen sich für die 2 Studien jedoch annähernd vergleichbare Werte hinsichtlich der Faktoren Alter, T-Wert, BMI (bzw. Größe und Gewicht) und bestehende Frakturen. Aufgrund der Tatsache, dass es sich um Schwesterstudien handelt und eine vergleichbare qualitative Einschätzung vorliegt, können die Studien in Sensitivitätsanalysen gemeinsam betrachtet werden (siehe Abschnitt zu in der vorliegenden Datensituation resultierenden Vergleichen weiter unten).

Weitere Faktoren

Über die maßgeblichen zur Beurteilung des Frakturrisikos herangezogenen Faktoren hinaus wurden weitere Faktoren betrachtet, die die Ähnlichkeit beeinflussen können. Unterschiede, die sich hier zeigten, führten jedoch nicht dazu, dass die Unterteilung aufgrund des unterschiedlichen Frakturrisikos infrage gestellt wurde. Festgestellte Unterschiede werden dennoch im Folgenden beschrieben.

Die Studiendauer in allen Studien betrug entweder 2 oder 3 Jahre. Der überwiegende Anteil der Patientinnen hat keine Vorbehandlung der Osteoporose erhalten. In der Studie VERO, in der das Frakturrisiko der Patientinnen als hoch eingeschätzt wurde, lag der Anteil vorbehandelter Patientinnen höher als in den anderen Studien: Ca. 60 % der Patientinnen waren zuvor mit Bisphosphonaten behandelt worden. In den Studien FREEDOM und HORIZON-PFT hatten ca. 12 bis 15 % der Patientinnen eine vorherige Behandlung mit Bisphosphonaten erhalten. Für die Studie DIRECT lagen keine Angaben zum Anteil der vorbehandelten Patientinnen vor.

Unterschiede bestehen auch hinsichtlich der Zeiträume der Studiendurchführung. Ein Großteil der Studien zu Alendronat (MK0217-035, -037, -041 und -063) wurde in den Jahren 1991 und 1993 gestartet, während die Studien zu Zoledronat (HORIZON-PFT, Bai 2013) und Denosumab (FREEDOM, DIRECT) zwischen 2002 und 2008 begonnen wurden. Die Studien TRIO (Alendronat vs. Ibandronat vs. Risedronat) und Guanabens 2013 (Alendronat vs. Ibandronat) begannen 2007, die Studie zu Teriparatid (VERO) begann 2012. Daraus möglicherweise resultierende Unterschiede zeigen sich in der begleitenden Gabe von Vitamin D und Kalzium in den Studien. In den Studien mit Beginn in den Jahren 1991 und 1993 erhielten die Patientinnen Kalzium, aber überwiegend kein Vitamin D als Supplement. Allerdings sollte der Vitamin-D-Spiegel regelmäßig bestimmt werden. In den Studien jüngerer Datums wurden jeweils Kalzium und Vitamin D supplementiert, wobei die eingesetzten Dosierungen zwischen den Studien variieren. Insgesamt wird auf Basis der verfügbaren Angaben davon ausgegangen,

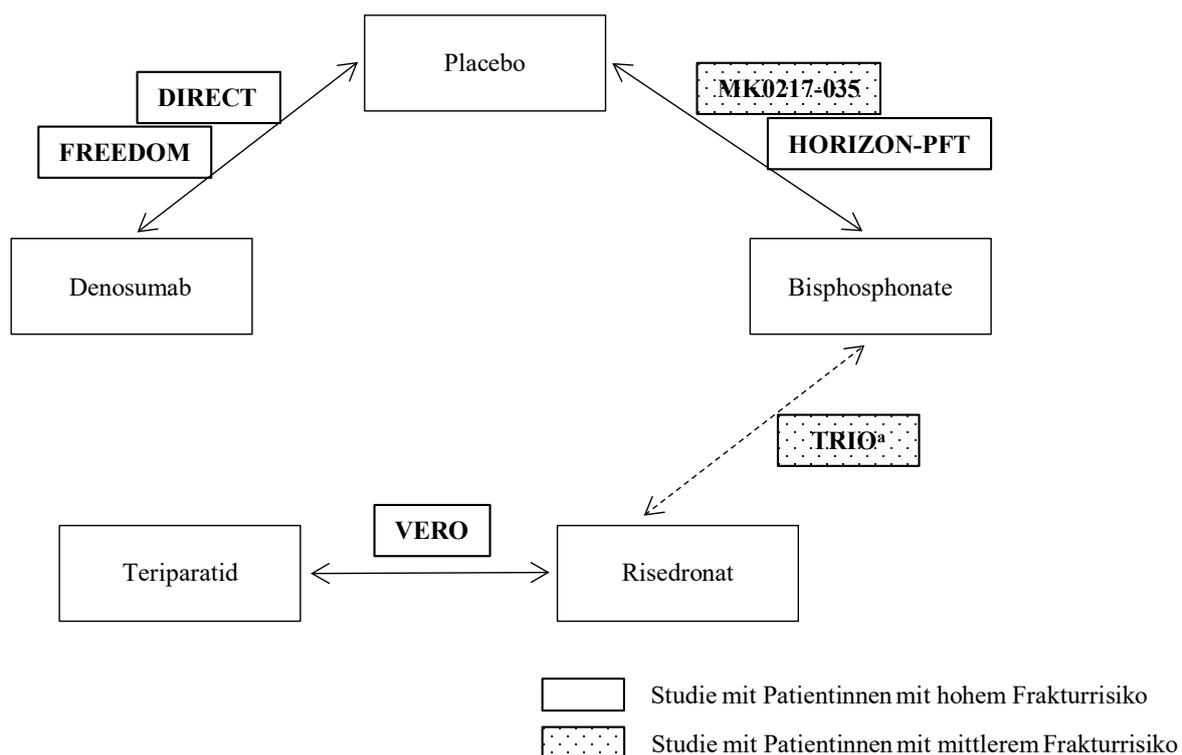
dass in den Studien auf eine ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D geachtet wurde, wie von der aktuellen DVO-Leitlinie empfohlen [5], auch wenn die eingesetzten Dosierungen teils von den Leitlinienempfehlungen [5,9] abweichen.

Es ist darauf hinzuweisen, dass in der vorliegenden Datensituation kein Netzwerk zustande kam (siehe im folgenden Abschnitt näher erläuterte Gründe). Daher erübrigt sich eine abschließende Ähnlichkeitsprüfung, die alle 11 Studien umfasst. Für die in der vorliegenden Nutzenbewertung möglichen einzelnen Vergleiche wurde unter Berücksichtigung des Frakturrisikos sowie weiterer Faktoren eine hinreichende Ähnlichkeit festgestellt.

Bildung eines zusammenhängenden Netzwerkes aller Wirkstoffe in der vorliegenden Datensituation nicht möglich

Die folgende Abbildung 4 zeigt die relevanten Studien mit Patientinnen mit mittlerem und hohem Frakturrisiko.

Für die Studie TRIO ist darauf hinzuweisen, dass die 3 Bisphosphonate Alendronat, Ibandronat und Risedronat untersucht werden. Der Risedronat-Arm der Studie TRIO wird jedoch nicht in den Pool der Bisphosphonat-Arme aufgenommen. Der Grund dafür ist, dass Risedronat wegen der unvollständigen Datenübermittlung in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht als Intervention im Netzwerk betrachtet wird (siehe Abschnitt A3.1.1.3). Der Risedronat-Arm der Studie TRIO könnte aber potenziell als Brückenkomparator in einem Netzwerk fungieren. In einem potenziellen Netzwerk kommt der Studie TRIO, für die das Frakturrisiko der eingeschlossenen Patientinnen als mittel eingeschätzt wurde, eine zentrale Rolle zu (siehe Abbildung 4).



- a. Die Studie TRIO weist mehrere kritische Punkte auf. Daher kann unabhängig von der Ähnlichkeitsprüfung kein vollständiges Netzwerk gebildet werden. Auf der Kante zwischen den Bisphosphonaten und Risedronat, die allein von der Studie TRIO gebildet wird, ist dementsprechend ein gestrichelter Pfeil eingezeichnet. Details sind im folgenden Fließtext beschrieben. Studienbezeichnungen sind jeweils in Großbuchstaben dargestellt.

Abbildung 4: Potenzielles Netzwerk aus Studien mit Patientinnen mit hohem und mittlerem Frakturrisiko

Die Studie TRIO liegt als einzige Studie auf der Kante (Bisphosphonate-Risedronat), die zentral für die Verbindung zum Teriparatid-Knoten in einem potenziellen Netzwerk ist. Unabhängig von der Einschätzung des Frakturrisikos (zur Prüfung der Ähnlichkeitsannahme) bestehen für die Studie TRIO, für die kein Studienbericht als Quelle vorlag, mehrere kritische Punkte. Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der Studie wird u. a. aufgrund der unklaren Verdeckung der Gruppenzuteilung und wegen eines hohen Anteils an Patientinnen, die die Studie vorzeitig abbrechen (bei einer nachträglich verlängerten Studiendauer), als hoch eingeschätzt (siehe Tabelle 49, Abschnitt A3.5.1.2). In einer Netzwerk-Metaanalyse kann in der Situation, in der auf 1 Kante nur 1 Studie mit endpunktübergreifendem hohem Verzerrungspotenzial liegt, über diese Verbindung kein Anhaltspunkt für Effekte abgeleitet werden, da keine ausreichende Ergebnissicherheit vorliegt. Zudem stehen aus den verfügbaren Quellen zur Studie TRIO keine Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Nutzen zur Verfügung. Es werden lediglich Ergebnisse zu einzelnen Schadensendpunkten berichtet. Eine isolierte Aussage zu einzelnen Schadensendpunkten über das gesamte Netzwerk, ohne Aussagen zum Nutzen zu treffen, ist nicht sinnvoll. Die kritischen Punkte der Studie TRIO

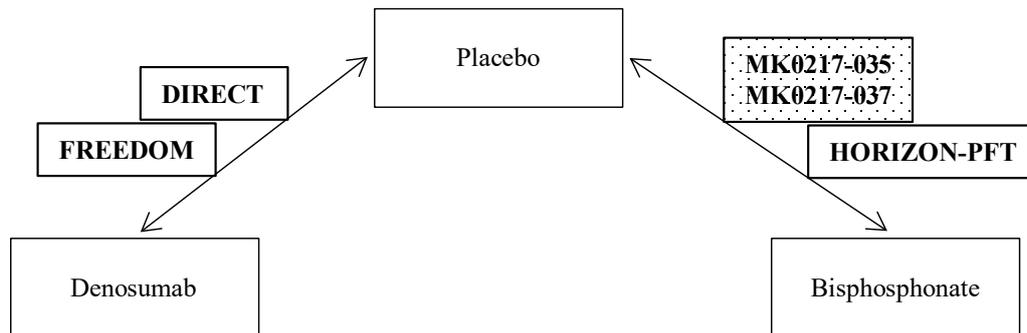
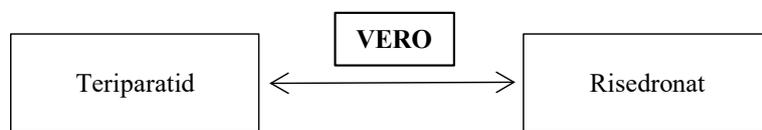
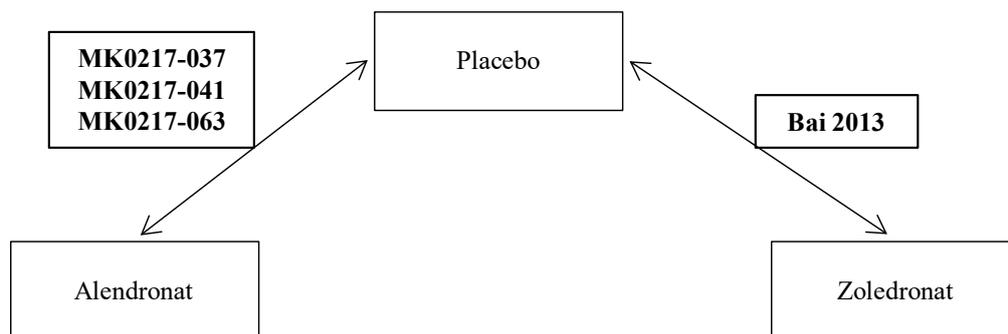
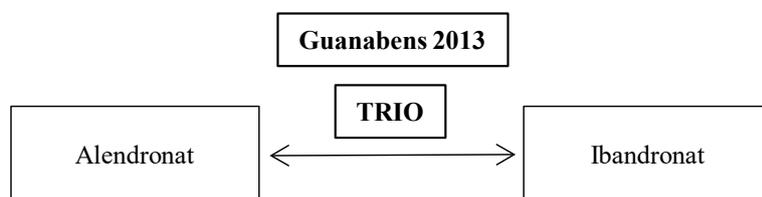
führen deshalb insgesamt dazu, dass – selbst bei Annahme einer hinreichenden Ähnlichkeit zwischen Studien mit Patientinnen mit mittlerem und hohem Frakturrisiko – keine Aussagen zu Nutzen und Schaden aus dem Netzwerk getroffen werden könnten. Es ist deshalb nicht möglich, ein Netzwerk unter Einschluss der Studie TRIO zu bilden.

Auch die Hinzunahme (bei Annahme einer hinreichenden Ähnlichkeit) der anderen Studien, in denen das Frakturrisiko der eingeschlossenen Patientinnen als niedrig (MK0217-037, -041, -063, Bai 2013 und Guanabens 2013) bzw. mittel (MK0217-035) eingeschätzt wurde, würde nicht dazu führen, dass ein vollständiges Netzwerk mit einer Verbindung zum Teriparatid-Knoten zustande käme. Der Grund dafür ist, dass in diesen Studien entweder Bisphosphonate mit Placebo verglichen werden, bzw. in der Studie Guanabens 2013 Alendronat mit Ibandronat verglichen wird. Für Teriparatid liegt jedoch keine Studie zum Vergleich mit Placebo bzw. Alendronat oder Ibandronat vor, die eine Verbindung über einen Brückenkomparator ermöglichen würde.

Insgesamt ist es in der vorliegenden Datensituation daher nicht möglich, ein vollständiges Netzwerk mit Anbindung aller Wirkstoffe zu bilden.

In der vorliegenden Datensituation betrachtete Vergleiche

Da wie im vorherigen Abschnitt beschrieben in der vorliegenden Datensituation kein vollständiges Netzwerk mit Anbindung aller Wirkstoffe gebildet werden kann, werden stattdessen die auf der vorliegenden Datenbasis möglichen, folgenden einzelnen Vergleiche betrachtet (siehe Abbildung 5).

Denosumab vs. Bisphosphonate: Indirekter Vergleich**Teriparatid vs. Risedronat: Direkter Vergleich****Bisphosphonate untereinander****Indirekter Vergleich^a****Direkter Vergleich**

a. Der indirekte Vergleich Bisphosphonate untereinander wird nicht durchgeführt. Details sind im folgenden Fließtext bzw. in Abschnitt A3.5 beschrieben.

Kasten mit gepunktetem Hintergrund: Die Studien MK0217-035 und MK0217-037 werden im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse hinzugenommen, da das Frakturrisiko mittels Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) im Unterschied zu den anderen 3 Studien des Vergleichs Denosumab vs. Bisphosphonate nicht als hoch eingeschätzt wurde.

Studienbezeichnungen sind jeweils in Großbuchstaben bzw. fett dargestellt.

Abbildung 5: In vorliegender Datensituation betrachtete indirekte und direkte Vergleiche

Insgesamt wurden basierend auf der vorliegenden Datenbasis die folgenden Vergleiche betrachtet. Die Ergebnisse dieser Vergleiche werden jeweils in separaten Abschnitten der Nutzenbewertung beschrieben.

▪ **Vergleich Denosumab vs. Bisphosphonate**

Zwischen den Interventionen Denosumab und Bisphosphonate ergibt sich ein adjustierter indirekter Vergleich über den Brückenkomparator Placebo. Hierbei werden zunächst die 3 hinsichtlich des Frakturrisikos ähnlichen Studien mit Patientinnen mit hohem Frakturrisiko betrachtet. Auch die weiteren zur Prüfung der Ähnlichkeit berücksichtigten Faktoren (siehe Abschnitt A3.2) werden für diese Studien als hinreichend ähnlich angesehen. Auf der Kante Denosumab-Placebo sind dies die Studien DIRECT und FREEDOM. Auf der Kante Placebo-Bisphosphonat(e) wird demnach zunächst nur die Studie HORIZON-PFT, zum Vergleich von Zoledronat mit Placebo, betrachtet. Als Hauptanalyse wird somit ein adjustierter indirekter Vergleich zwischen Denosumab und Zoledronat untersucht.

In einer ergänzenden Sensitivitätsanalyse werden die Studien mit Patientinnen mit hohem und mittlerem Frakturrisiko gemeinsam untersucht. Eine hinreichende Ähnlichkeit der Studien hinsichtlich der weiteren berücksichtigten Faktoren ist gegeben. In der Sensitivitätsanalyse wird auf der Kante Bisphosphonat(e)-Placebo zusätzlich zur Studie HORIZON-PFT die Studie MK0217-035 zum Vergleich von Alendronat mit Placebo hinzugenommen. Für diese Studie wurde das Frakturrisiko der Patientinnen als mittel eingeschätzt. Zudem wird auf dieser Kante deren Schwesterstudie MK0217-037 miteinbezogen, für die sich zumindest nach qualitativer Einschätzung ein zur Studie MK0217-035 vergleichbares Frakturrisiko der eingeschlossenen Patientinnen ergab (siehe Abschnitt oben zur Prüfung der Ähnlichkeitsannahme). In der Sensitivitätsanalyse wird somit ein adjustierter indirekter Vergleich von Denosumab gegenüber Bisphosphonaten (Zoledronat und Alendronat) betrachtet. Diese Analysen können nur für die Endpunkte durchgeführt werden, für die in den Studien MK0217-035 und -037 Daten vorliegen. Die Ergebnisse der Haupt- und der Sensitivitätsanalyse sind in Abschnitt A3.3 beschrieben.

▪ **Vergleich Teriparatid vs. Risedronat**

Die Studie VERO, für die das Frakturrisiko der Patientinnen als hoch eingeschätzt wurde, kann nicht über einen gemeinsamen Knoten im Sinne eines Netzwerks bzw. mit anderen Studien als indirekter Vergleich verbunden werden. Die Ergebnisse zum Vergleich von Teriparatid mit Risedronat werden separat als direkter Vergleich dargestellt. Dadurch, dass kein Anschluss an ein Netzwerk besteht und für die Darstellung der Ergebnisse zum Vergleich von Teriparatid gegenüber Risedronat alle Studien vorliegen, spielt die Unvollständigkeit der Herstellerunterlagen für Risedronat (siehe Abschnitt A3.1.1.3) hier keine Rolle. Für den direkten Vergleich von Teriparatid gegenüber Risedronat waren die Herstellerunterlagen vollständig. Die Ergebnisse werden in Abschnitt A3.4 beschrieben.

▪ Vergleich Bisphosphonate untereinander

Aus den Studien mit niedrigem Frakturrisiko der Patientinnen ergibt sich die Möglichkeit eines adjustierten indirekten Vergleichs von Alendronat (Studien MK0217-037, -041, -063) vs. Zoledronat (Studie Bai 2013) über den Brückenkomparator Placebo. Dieser adressiert somit einen Vergleich von 2 Bisphosphonaten untereinander. Der adjustierte indirekte Vergleich wird jedoch aufgrund der fehlenden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten in den Studien nicht durchgeführt. Dies wird ausführlich in Abschnitt A3.5 beschrieben.

Zudem ergibt sich aus den Studien Guanabens 2013 (Alendronat vs. Ibandronat) und TRIO (Alendronat vs. Ibandronat vs. Risedronat), für die das Frakturrisiko der eingeschlossenen Patientinnen als niedrig bzw. mittel eingeschätzt wurde, ein direkter Vergleich der Bisphosphonate Alendronat vs. Ibandronat im Sinne einer potenziell metaanalytischen Betrachtung. Der zusätzliche Risedronat-Arm der Studie TRIO ging in diese Betrachtung nicht ein. Die Durchführung einer Metaanalyse ist in der vorliegenden Datensituation allerdings nicht möglich (siehe hierzu Abschnitt A3.5.2.11). Die Datensituation sowie die vorliegenden Ergebnisse werden ebenfalls in Abschnitt A3.5 beschrieben.

Tabelle 20 zeigt eine Übersicht über die final berücksichtigten 11 Studien mit der Zuordnung zu den jeweils betrachteten Vergleichen.

Tabelle 20: Final berücksichtigte Studien und Zuordnung zu den direkten und indirekten Vergleichen

Aufgrund mangelnder Datenverfügbarkeit nicht durchgeführter Vergleich	
Studie (Studienbeginn)	Vergleich
MK0217-037 (1991)	adjustierter indirekter Vergleich von Alendronat vs. Zoledronat (Abschnitt 4.4)
MK0217-041 (1991)	
MK0217-063 (1993)	
Bai 2013 (2008)	
In vorliegender Datensituation durchgeführte Vergleiche	
Studie (Studienbeginn)	Vergleich
DIRECT (2008)	adjustierter indirekter Vergleich Denosumab vs. Zoledronat (Abschnitt 4.2)
FREEDOM (2004)	
HORIZON-PFT (2002)	
MK0217-035 (1991)	Sensitivitätsanalyse zum adjustierten indirekten Vergleich Denosumab vs. Zoledronat und Alendronat (Abschnitt 4.2)
MK0217-037 (1991)	
VERO (2012)	direkter Vergleich Teriparatid vs. Risedronat (Abschnitt 4.3)
TRIO (2007)	direkter Vergleich von Alendronat vs. Ibandronat (Abschnitt 4.4)
Guanabens 2013 (2007)	

A3.3 Vergleich Denosumab vs. Bisphosphonate

In der vorliegenden Datensituation besteht der Studienpool zur Untersuchung von Denosumab gegenüber Bisphosphonaten aus 3 hinsichtlich des Frakturrisikos hinreichend ähnlichen Studien mit Patientinnen mit hohem Frakturrisiko (siehe Tabelle 19 in Abschnitt A3.2). Auch die weiteren zur Prüfung der Ähnlichkeit berücksichtigten Faktoren werden für diese Studien als hinreichend ähnlich angesehen. Für diese Studien stehen grundsätzlich Daten für einen adjustierten indirekten Vergleich zur Verfügung. Auf der Kante Denosumab-Placebo sind dies die Studien DIRECT und FREEDOM. Auf der Kante Placebo-Bisphosphonat(e) wird die Studie HORIZON-PFT, zum Vergleich von Zoledronat mit Placebo, betrachtet. Als Hauptanalyse wird somit ein adjustierter indirekter Vergleich zwischen Denosumab und Zoledronat untersucht.

In einer ergänzenden Sensitivitätsanalyse werden die Studien mit Patientinnen mit hohem und mittlerem Frakturrisiko gemeinsam untersucht. Eine hinreichende Ähnlichkeit der Studien hinsichtlich der weiteren berücksichtigten Faktoren ist gegeben. In der Sensitivitätsanalyse wird auf der Kante Bisphosphonat(e)-Placebo zusätzlich zur Studie HORIZON-PFT die Studie MK0217-035 zum Vergleich von Alendronat mit Placebo hinzugenommen. Für diese Studie wurde das Frakturrisiko der Patientinnen als mittel eingeschätzt (siehe Tabelle 19 in Abschnitt A3.2). Zudem wird auf dieser Kante deren Schwesterstudie MK0217-037 miteinbezogen, für die sich zumindest nach qualitativer Einschätzung ein zur Studie MK0217-035 vergleichbares Frakturrisiko der eingeschlossenen Patientinnen ergab. In der Sensitivitätsanalyse wurde somit ein adjustierter indirekter Vergleich von Denosumab gegenüber Zoledronat und Alendronat betrachtet. Diese Analysen können nur für die Endpunkte durchgeführt werden, für die in den Studien MK0217-035 und -037 Daten vorliegen.

A3.3.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

A3.3.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Nachfolgend werden die Studien DIRECT, FREEDOM, HORIZON-PFT, MK0217-035 und MK0217-037 beschrieben, die zur Untersuchung von Denosumab gegenüber Bisphosphonaten eingeschlossen wurden.

Studiendesign

Angaben zum Studiendesign der Studien DIRECT, FREEDOM, HORIZON-PFT, MK0217-035 und MK0217-037 (Charakterisierung der eingeschlossenen Studien und Interventionen) sind in Tabelle 59 und Tabelle 60 in Kapitel A9 dargestellt.

Die Studien bzw. die für den vorliegenden Vergleich relevanten Studienarme wurden doppelblind durchgeführt. Die Studien waren multizentrisch angelegt, wobei die Studie DIRECT ausschließlich in Japan, die Studie MK0217-035 ausschließlich in den USA, die anderen 3 Studien hingegen weltweit durchgeführt wurden. Der Studienbeginn der ältesten Studien lag im Jahr 1991 (MK0217-035, MK0217-037) und 2002 (HORIZON-PFT), die jüngste Studie startete 2008 (DIRECT). Die Dauer der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Studienphase beträgt in allen Studien entweder 2 oder 3 Jahre.

Mit 7736 bzw. 7808 Patientinnen umfassten die Studien HORIZON-PFT bzw. FREEDOM die größten Patientinnenpopulationen im Vergleich zu den anderen eingeschlossenen Studien.

Die Studien DIRECT und FREEDOM untersuchten die Intervention Denosumab (60 mg alle 6 Monate) gegenüber Placebo. Die Studie DIRECT umfasste zudem einen Alendronat-Arm, in dem 35 mg/Woche Alendronat verabreicht wurde. Diese Dosierung entspricht nicht der Zulassung von Alendronat [31,32]. Der Alendronat-Arm der Studie DIRECT ist für die vorliegende Nutzenbewertung daher nicht relevant und wird nachfolgend nicht mehr dargestellt. Die Studie HORIZON-PFT untersuchte die Intervention Zoledronat (5 mg/Jahr) gegenüber Placebo. Die Studien MK0217-035 und MK0217-037 verglichen Alendronat in täglichen Dosierungen von 5 mg, 10 mg sowie 20 mg gegenüber Placebo. Die Dosierungen 5 mg und 20 mg entsprechen nicht der Zulassung von Alendronat [31,32]. Die Studienarme Alendronat 5 mg und 20 mg sind für die Nutzenbewertung daher nicht relevant und werden nachfolgend nicht mehr dargestellt.

Als primäre Endpunkte wurden in den Studien Wirbel- und / oder Hüftfrakturen (DIRECT, FREEDOM, HORIZON-PFT) bzw. die BMD an der Lendenwirbelsäule (MK0217-035, MK0217-037) untersucht. Weitere erhobene patientenrelevante Endpunkte waren Nebenwirkungen, in den Studien FREEDOM und HORIZON-PFT auch weitere patientenrelevante Frakturpunkte, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Schmerzen oder Funktionseinschränkung.

Studienpopulationen

In Tabelle 61 in Abschnitt A9.3 sind die wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien der Studien dargestellt. Tabelle 62 bis Tabelle 69 in Abschnitt A9.4 enthalten Angaben zum jeweils untersuchten Patientinnenkollektiv dieser Studien.

Mit Ausnahme der Studie DIRECT umfassten die Studienpopulationen ausschließlich Frauen. In der Studie DIRECT stellt die relevante Teilpopulation (Frauen) über 80 % der Gesamtpopulation dar, daher werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation aus der Studie DIRECT in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen. In allen Studien mit Ausnahme der Studie DIRECT war der Großteil der Patientinnen kaukasischer Abstammung. In die Studie DIRECT wurden nur Patientinnen asiatischer Abstammung eingeschlossen.

Das mittlere Alter der Patientinnen lag in den Studien zwischen 69 und 73 Jahren bzw. bei 63 und 64 Jahren in den Studien MK0217-035 und MK0217-037. Der Frakturrisikofaktor BMI wurde in allen 5 Studien berichtet und ist zwischen den Studien leicht unterschiedlich mit mittleren Werten zwischen 22 bis 26 kg/m². Angaben zum mittleren Körpergewicht und zur Körpergröße der Patientinnen lagen mit Ausnahme der Studie DIRECT für alle Studien vor: Das mittlere Körpergewicht lag zwischen 59 bis 64 kg, die mittlere Körpergröße bei 153 bis 160 cm.

In allen Studien fanden sich Angaben zur BMD am Schenkelhals (mittlerer T-Wert zwischen $-2,2$ bis $-2,7$). Auch berichteten alle Studien mit Ausnahme der Studie HORIZON-PFT die mittlere BMD der Patientinnen an der Lendenwirbelsäule (mittlerer T-Wert $< -2,5$ bzw. $-2,8$).

Zu weiteren Frakturrisikofaktoren lagen in den Studien nur vereinzelt Informationen vor. So fanden sich beispielsweise zur 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit einer Fraktur nur in 1 Studie (FREEDOM), zur Familienanamnese hinsichtlich Osteoporose nur in 2 Studien (MK0217-035, MK0217-037) Angaben. Für die Studien MK0217-035 und MK0217-037 fehlen Daten zur Anzahl bestehender Frakturen insgesamt. Die Anzahl bestehender Frakturen wurde einzig zu Wirbelkörperfrakturen in allen 5 Studien berichtet. In den Studien MK0217-035, MK0217-037 und FREEDOM wiesen im Mittel zwischen 17 bis 28 % der Patientinnen bestehende Wirbelkörperfrakturen auf, in der Studie HORIZON-PFT lag der Anteil bei 63 %, in der Studie DIRECT bei 98 %. Die Anzahl der Patientinnen mit bestehenden Nicht-Wirbelkörperfrakturen wurde nur in der Studie FREEDOM berichtet (ca. 39 %). Zur Anzahl der Patientinnen mit bestehenden Hüftfrakturen lagen in keiner der Studien Angaben vor.

Mit Ausnahme der Studie DIRECT liegen in den Studien Angaben zu Patientinnen mit relevanter Behandlung zu Studienbeginn vor. Etwa 13 % der in den Studien MK0217-035 und MK0217-037, etwa 21 % der in der Studie HORIZON-PFT sowie etwa 2 % der in der Studie FREEDOM eingeschlossenen Patientinnen waren mit Hormonen bzw. Hormonersatztherapie vorbehandelt. In den Studien HORIZON-PFT und FREEDOM wurden auch mit Bisphosphonaten (15 bzw. 13 %) oder SERMs vorbehandelte Patientinnen (11 bzw. 2 %) eingeschlossen. Zur Dauer der Vorbehandlung liegen jedoch in keiner der 5 Studien Angaben vor. Zu Begleiterkrankungen, die das Frakturrisiko beeinflussen können, liegen einzig für die Studien MK0217-035 und MK0217-037 Angaben vor.

Der Anteil der Patientinnen, die die Studie vorzeitig abbrechen, war zwischen den Studien vergleichbar (13 bis 17 %). Nur für die Studie FREEDOM liegen auch Angaben dazu vor, wie viele Patientinnen die Behandlung mit der Studienmedikation vorzeitig abbrechen (etwa 7 %).

A3.3.1.2 Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials

Die Einschätzung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials ist in der folgenden Tabelle 21 dargestellt.

Tabelle 21: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (indirekter Vergleich: Denosumab vs. Zoledronat)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial
			Patientin	Behandelnde Personen			
Denosumab							
DIRECT	unklar	unklar	ja	ja	ja	ja	hoch
FREEDOM	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Bisphosphonate, Zoledronat							
HORIZON-PFT	unklar	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie DIRECT als hoch, für die Studien FREEDOM und HORIZON-PFT als niedrig eingestuft.

Die Einschätzung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials der in der Sensitivitätsanalyse hinzugenommenen Studien MK0217-035 und MK0217-037 ist in der folgenden Tabelle 22 dargestellt.

Tabelle 22: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial in der Sensitivitätsanalyse (indirekter Vergleich: Denosumab vs. Zoledronat und Alendronat)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial
			Patientin	Behandelnde Personen			
Denosumab							
DIRECT	unklar	unklar	ja	ja	ja	ja	hoch
FREEDOM	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Bisphosphonate, Zoledronat							
HORIZON-PFT	unklar	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Bisphosphonate, Alendronat							
MK0217-035	unklar	unklar	ja	ja	ja	nein ^a	hoch
MK0217-037	unklar	unklar	ja	ja	ja	nein ^a	hoch
a. Laut Studienunterlagen sollte die Fallzahl ca. 300 Patientinnen betragen, in die Studie wurden jedoch ca. 500 Patientinnen eingeschlossen. Eine Begründung für die starke Erhöhung des Stichprobenumfangs liegt nicht vor.							
pU: pharmazeutischer Unternehmer							

Für die Studien MK0217-035 und MK0217-037 wird das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Die Angaben zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene werden im nachfolgenden Abschnitt A3.3.2.1 beschrieben.

A3.3.2 Patientenrelevante Endpunkte

Tabelle 23 zeigt, für welche patientenrelevanten Endpunkte in den eingeschlossenen Studien zum indirekten Vergleich von Denosumab vs. Zoledronat Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 23: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte (indirekter Vergleich: Denosumab vs. Zoledronat)

Studie	Endpunkte													
	Gesamtmortalität	Frakturen ^a				Schmerzen	Funktionseinschränkung	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	Osteonekrosen des Kiefers	Symptomatische atypische Femurfrakturen	UEs des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs und SUEs)	
		Frakturen im Bereich der Hüfte	Distale Radiusfrakturen	Symptomatische Wirbelkörperfrakturen	Nicht vertebrale symptomatische Frakturen									
Denosumab														
DIRECT	●	●	–	– ^b	●	–	–	–	●	●	●	●	○ ^c	
FREEDOM	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	–	●	
Bisphosphonate, Zoledronat														
HORIZON-PFT	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	–	●	
Indirekter Vergleich durchführbar	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^d	nein ^d	nein ^e	ja	ja	nein ^d	nein ^f	ja	

a. Endpunkte zu Frakturen werden dann für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen, wenn sie in adäquater Operationalisierung als Wirksamkeitsendpunkt erhoben wurden.

b. Wirbelkörperfrakturen wurden erhoben, jedoch nicht separat als symptomatische Wirbelkörperfrakturen

c. Es wurden lediglich Ereignisse einzelner PTs, aber keine Ergebnisse zur SOC gastrointestinale Erkrankungen (codiert nach MedDRA) berichtet.

d. Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines indirekten Vergleichs nicht erfüllt (siehe Tabelle 25)

e. In den Studien wurden unterschiedliche Instrumente zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingesetzt (FREEDOM: OPAQ-SV; HORIZON-PFT: Mini-OQLQ). Die Struktur der Instrumente (Art und Auswertung der erhobenen Domänen) war nicht hinreichend vergleichbar. Eine zusammengefasste Auswertung der Einzelfragen ist nicht möglich. Ein Vergleich einzelner Subskalen ist ebenfalls nicht möglich, da die Fragen zu unterschiedlich konstruiert sind. Eine Auswertung eines Gesamtscores liegt für den Mini-OQLQ (Studie HORIZON-PFT) nicht vor bzw. ist für das Instrument OPAQ SV (Studie FREEDOM) nicht vorgesehen. Daher ist kein indirekter Vergleich möglich. Eine Prüfung der Validität der einzelnen Instrumente wurde daher nicht durchgeführt.

f. keine für den indirekten Vergleich geeigneten Ergebnisse vorhanden, da nicht auf beiden Seiten des indirekten Vergleichs Daten vorliegen

●: Endpunkt wurde erhoben.

○: Daten wurden berichtet, aber waren auf Studienebene nicht verwertbar: siehe Erläuterungen der entsprechenden Fußnote

–: Endpunkt wurde nicht erhoben.

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; Mini-OQLQ: Mini Osteoporosis Quality of Life Questionnaire; OPAQ-SV: Osteoporosis Assessment Questionnaire Short Version; PT: bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

In den Studien FREEDOM und HORIZON-PFT wurden alle patientenrelevanten Endpunkte mit Ausnahme des Endpunkts symptomatische atypische Femurfrakturen erhoben. In der Studie DIRECT wurde nur der Endpunkt Gesamtmortalität, Frakturen im Bereich der Hüfte, nicht vertebrale symptomatische Frakturen sowie Endpunkte zu Nebenwirkungen (u. a. auch symptomatischen atypischen Femurfrakturen) erhoben. Ergebnisse zu UEs des Gastrointestinaltrakts wurden in der Studie DIRECT für einzelne PTs berichtet, diese bilden jedoch die SOC UEs des Gastrointestinaltrakts nicht hinreichend ab und sind daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar.

Für die Endpunkte Schmerzen, Funktionseinschränkung, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Osteonekrosen des Kiefers und symptomatische atypische Femurfrakturen ist kein indirekter Vergleich durchführbar. Dies wird im Folgenden erläutert.

Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in den Studien FREEDOM und HORIZON-PFT unterschiedliche Instrumente eingesetzt (FREEDOM: OPAQ-SV; HORIZON-PFT: Mini-OQLQ). Die Struktur der Instrumente (Art und Auswertung der erhobenen Domänen) war nicht hinreichend vergleichbar. Eine zusammengefasste Auswertung der Einzelfragen ist nicht möglich. Ein Vergleich einzelner Subskalen ist ebenfalls nicht möglich, da die Fragen zu unterschiedlich konstruiert sind. Eine Auswertung eines Gesamtscores liegt für den Mini-OQLQ (Studie HORIZON-PFT) nicht vor bzw. ist für das Instrument OPAQ SV (Studie FREEDOM) nicht vorgesehen. Ungeachtet der Prüfung der Validität dieser Instrumente ist für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität daher kein indirekter Vergleich möglich.

Für den Endpunkt symptomatische atypische Femurfrakturen sind keine für den indirekten Vergleich geeigneten Ergebnisse vorhanden, da dieser Endpunkt in der Studie HORIZON-PFT nicht erhoben wurde und somit nicht auf beiden Seiten des indirekten Vergleichs Daten vorliegen.

Die Endpunkte Schmerzen und Funktionseinschränkungen wurden in den Studien FREEDOM und HORIZON-PFT erhoben, indem den Patientinnen verschiedene Fragen hinsichtlich Rückenschmerzen und Einschränkungen aufgrund von Rückenschmerzen gestellt wurden (Studie FREEDOM: Back Pain and Limited Activity Days Questionnaire; Studie HORIZON-PFT: Quarterly Back Pain Questionnaire). Für beide Endpunkte Schmerzen und Funktionseinschränkung sowie auch für den Endpunkt Osteonekrosen des Kiefers ist die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines indirekten Vergleichs nicht erfüllt, weil auf der Kante Bisphosphonat(e)-Placebo nur Ergebnisse aus 1 Studie mit hohem Verzerrungspotenzial vorliegen (siehe Abschnitt A3.3.2.1).

Ergänzende Sensitivitätsanalyse: Hinzunahme der Studien mit Patientinnen mit mittlerem Frakturrisiko

Tabelle 24 zeigt, für welche patientenrelevanten Endpunkte in den eingeschlossenen Studien zum indirekten Vergleich von Denosumab vs. Zoledronat und Alendronat Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 24: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte in der ergänzenden Sensitivitätsanalyse (indirekter Vergleich: Denosumab vs. Zoledronat und Alendronat)

Studie	Endpunkte													
	Gesamtmortalität	Frakturen ^a					Schmerzen	Funktionseinschränkung	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	Osteonekrosen des Kiefers	Symptomatische atypische Femurfrakturen	UEs des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs und SUEs)
		Frakturen im Bereich der Hüfte	Distale Radiusfrakturen	Symptomatische Wirbelkörperfrakturen	Nicht vertebrale symptomatische Frakturen									
Denosumab														
DIRECT	●	●	–	– ^b	●	–	–	–	●	●	●	●	○ ^c	
FREEDOM	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	–	●	
Bisphosphonate, Zoledronat														
HORIZON-PFT	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	–	●	
Bisphosphonate, Alendronat														
MK0217-035	●	–	–	–	–	–	–	–	●	●	–	–	○ ^d	
MK0217-037	●	–	–	–	–	–	–	–	●	●	–	–	○ ^d	
Indirekter Vergleich in der Sensitivitätsanalyse durchführbar	ja	nein ^c	nein ^c	nein ^c	nein ^c	nein ^c	nein ^c	nein ^c	ja	ja	nein ^c	nein ^c	nein ^c	
<p>a. Endpunkte zu Frakturen werden dann für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen, wenn sie in adäquater Operationalisierung als Wirksamkeitsendpunkt erhoben wurden. Ergebnisse zu Frakturen, die im Rahmen der UE-/SUE-Auswertung z. B. als einzelne PTs berichtet wurden, werden nicht herangezogen, weil zum einen unklar ist, ob es sich bei diesen um niedrig traumatische osteoporosetypische Frakturen handelt. Zum anderen ist die Auswertung im Rahmen der UEs/SUEs nicht hinreichend mit einer klar definierten und systematischen Erfassung von Frakturen als Wirksamkeitsendpunkt vergleichbar. Eine Angabe zu den Studien, in denen Frakturen als UE bzw. SUE ausgewertet wurden, ist Tabelle 59 zu den Studiencharakteristika zu entnehmen.</p> <p>b. Wirbelkörperfrakturen wurden erhoben, jedoch nicht separat als symptomatische Wirbelkörperfrakturen.</p> <p>c. Es wurden lediglich Ereignisse einzelner PTs, aber keine Ergebnisse zur SOC gastrointestinale Erkrankungen (codiert nach MedDRA) berichtet.</p> <p>d. Für die UE-Erhebung wurde nicht die MedDRA-Codierung, sondern ein anderes Codiersystem verwendet. Die über dieses Codiersystem erfassten Ereignisse bilden die SOC gastrointestinale Erkrankungen (codiert nach MedDRA), gemäß Operationalisierung des Endpunkts, nicht vollständig ab.</p> <p>e. keine für den indirekten Vergleich geeigneten Ergebnisse vorhanden, da in den Studien für die Sensitivitätsanalysen der jeweilige Endpunkt nicht erhoben wurde bzw. für den Endpunkt UEs des Gastrointestinaltrakts keine verwertbaren Daten vorlagen</p> <p>●: Endpunkt wurde erhoben. ○: Daten wurden berichtet, aber waren auf Studienebene nicht verwertbar: siehe Erläuterungen der entsprechenden Fußnoten –: Endpunkt wurde nicht erhoben.</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>														

In den Studien MK0217-035 und MK0217-037, die in einer Sensitivitätsanalyse hinzugenommen werden, wurden einzig die Endpunkte Gesamtmortalität, SUEs und Abbruch wegen UEs erhoben. Diese Endpunkte wurden auch in den Studien DIRECT, FREEDOM und HORIZON-PFT erhoben, sodass zu diesen ein indirekter Vergleich von Denosumab vs. Bisphosphonate im Rahmen der Sensitivitätsanalyse durchführbar ist. Andere patientenrelevante Endpunkte wurden in den Studien MK0217-035 und MK0217-037 nicht erhoben bzw. es lagen für den Endpunkt UEs des Gastrointestinaltrakts keine verwertbaren Daten vor.

Berücksichtigte Zeitpunkte

Für die Studien wurden Ergebnisse zum Zeitpunkt nach 2 Jahren bzw. 3 Jahren berichtet. Die beiden Zeitpunkte werden als ausreichend ähnlich angesehen und für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

A3.3.2.1 Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial

Tabelle 25 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 25: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial (indirekter Vergleich: Denosumab vs. Zoledronat)

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial												
		Frakturen ^a												
		Gesamtmortalität	Frakturen im Bereich der Hüfte	Distale Radiusfrakturen	Symptomatische Wirbelkörperfrakturen	Nicht vertebrale symptomatische Frakturen	Schmerzen	Funktionseinschränkung	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	Osteonekrosen des Kiefers	Symptomatische atypische Femurfrakturen	UEs des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs und SUEs)
Denosumab														
DIRECT	H	H ^b	H ^b	- ^c	- ^d	H ^b	- ^c	- ^c	- ^c	H ^b	H ^b	H ^b	- ^e	- ^f
FREEDOM	N	N	N	N	N	N	H ^g	H ^g	- ^h	N	N	N	- ^c	N
Bisphosphonate, Zoledronat														
HORIZON-PFT	N	N	N	N	N	N	H ⁱ	H ⁱ	- ^h	N	N	H ^j	- ^c	N
<p>a. Endpunkte zu Frakturen werden dann für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen, wenn sie in adäquater Operationalisierung als Wirksamkeitseindpunkt erhoben wurden.</p> <p>b. hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene</p> <p>c. Endpunkt nicht erhoben</p> <p>d. Wirbelkörperfrakturen wurden erhoben, jedoch nicht separat als symptomatische Wirbelkörperfrakturen.</p> <p>e. Indirekter Vergleich nicht durchführbar, daher entfällt die Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Ergebnisse zu diesem Endpunkt.</p> <p>f. keine verwertbaren Daten vorhanden</p> <p>g. hohe Anteile von Studienabbrecherinnen (13,1 % [Denosumab] vs. 13,8 % [Placebo]); unklar ist, ob oder wie fehlende Werte ersetzt wurden</p> <p>h. Indirekter Vergleich wird nicht berechnet, weil in den Studien unterschiedliche Instrumente (hinsichtlich Art und Auswertung der erhobenen Domänen) zur Erhebung dieses Endpunkts verwendet wurden. Daher entfällt die Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Ergebnisse zu diesem Endpunkt.</p> <p>i. hohe Anteile von Studienabbrecherinnen (12,8 % [Zoledronat] vs. 12,4 % [Placebo]); unklar ist der Anteil an Patientinnen mit fehlenden Angaben zum jeweiligen Messzeitpunkt. Für diese wurde in der Studie die Anzahl der Tage mit Rückenschmerzen bzw. mit Funktionseinschränkungen als 0 Tage bzw. als keine Angabe angenommen.</p> <p>j. Auswertung des Endpunkts nicht vorab geplant</p> <p>H: hoch; N: niedrig; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>														

Für Endpunkte, für die nicht auf jeder Kante Ergebnisse aus mindestens 1 Studie vorlagen oder die keine hinreichende Ähnlichkeit aufweisen, wird kein indirekter Vergleich durchgeführt (siehe Abschnitt A3.3.2). Das Verzerrungspotenzial wird daher für diese Endpunkte nicht bewertet.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse der in der Studie DIRECT berichteten Endpunkte aufgrund des hohen endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials als hoch bewertet. In den Studien FREEDOM und HORIZON-PFT wird das Verzerrungspotenzial aller berichteten Endpunkte mit Ausnahme des Endpunkts Schmerzen und Funktionseinschränkung sowie des Endpunkts Osteonekrosen in der Studie HORIZON-PFT als niedrig bewertet. Für die Endpunkte Schmerzen und Funktionseinschränkung in der Studie FREEDOM und HORIZON-PFT ist das hohe Verzerrungspotenzial durch einen hohen Anteil an Studienabbrecherinnen sowie die fehlenden Informationen dazu, ob und wie fehlende Werte ersetzt wurden (Studie FREEDOM) bzw. wie hoch der Anteil an Patientinnen mit fehlenden Angaben zum jeweiligen Messzeitpunkt ist (Studie HORIZON-PFT), begründet. Das hohe Verzerrungspotenzial des Endpunkts Osteonekrosen des Kiefers in der Studie HORIZON-PFT ergibt sich, da die Auswertung dieses Endpunkts nicht vorab geplant war.

Falls auf einer Kante des indirekten Vergleichs nur 1 Studie vorliegt und Ergebnisse einzelner Endpunkte dieser Studie ein hohes Verzerrungspotenzial aufweisen, besteht nicht die zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs notwendige Ergebnissicherheit. Damit liegen für die Endpunkte Schmerz, Funktionseinschränkung und Osteonekrosen des Kiefers keine ausreichend ergebnissicheren Ergebnisse für einen adjustierten indirekten Vergleich vor.

Ergänzende Sensitivitätsanalyse: Hinzunahme der Studien mit Patientinnen mit mittlerem Frakturrisiko

Tabelle 26 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte. Zudem wird aufgeführt, für welche Endpunkte ein indirekter Vergleich von Denosumab vs. Zoledronat und Alendronat basierend auf den Ergebnissen der Studien DIRECT und FREEDOM (Denosumab vs. Placebo) und den Studien HORIZON-PFT, MK0217-035 und MK0217-037 (Zoledronat bzw. Alendronat vs. Placebo) durchgeführt wird.

Tabelle 26: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial in der ergänzenden Sensitivitätsanalyse (indirekter Vergleich: Denosumab vs. Zoledronat und Alendronat)

Studie	Endpunkttübergreifendes Verzerrungspotenzial	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial												
		Frakturen ^a						Schmerzen	Funktionseinschränkung	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	Osteonekrosen des Kiefers	Symptomatische atypische Femurfrakturen
Gesamtmortalität	Frakturen im Bereich der Hüfte	Distale Radiusfrakturen	Symptomatische Wirbelkörperfrakturen	Nicht vertebrale symptomatische Frakturen										
Denosumab														
DIRECT	H	H ^b	H ^b	_c	_d	H ^b	_c	_c	_c	H ^b	H ^b	H ^b	_e	_f
FREEDOM	N	N	N	N	N	N	H ^g	H ^g	_h	N	N	N	_c	N
Bisphosphonate, Zoledronat														
HORIZON-PFT	N	N	N	N	N	N	H ⁱ	H ⁱ	_h	N	N	H ^j	_c	N
Bisphosphonate, Alendronat														
MK0217-035	H	H ^b	_c	_c	_c	_c	_c	_c	_c	H ^b	H ^b	_c	_c	_c
MK0217-037	H	H ^b	_c	_c	_c	_c	_c	_c	_c	H ^b	H ^b	_c	_c	_c
<p>a. Endpunkte zu Frakturen werden dann für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen, wenn sie in adäquater Operationalisierung als Wirksamkeitsendpunkt erhoben wurden. Ergebnisse zu Frakturen, die im Rahmen der UE-/SUE-Auswertung z. B. als einzelne PTs berichtet wurden, werden nicht herangezogen, weil zum einen unklar ist, ob es sich bei diesen um niedrig traumatische osteoporosetypische Frakturen handelt. Zum anderen ist die Auswertung im Rahmen der UEs/SUEs nicht hinreichend mit einer klar definierten und systematischen Erfassung von Frakturen als Wirksamkeitsendpunkt vergleichbar. Eine Angabe zu den Studien, in denen Frakturen als UE bzw. SUE ausgewertet wurden, ist Tabelle 59 zu den Studiencharakteristika zu entnehmen.</p> <p>b. hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene</p> <p>c. Endpunkt nicht erhoben</p> <p>d. Wirbelkörperfrakturen wurden erhoben, jedoch nicht separat als symptomatische Wirbelkörperfrakturen</p> <p>e. Indirekter Vergleich nicht durchführbar, daher entfällt die Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Ergebnisse zu diesem Endpunkt.</p> <p>f. keine verwertbaren Daten vorhanden</p> <p>g. hohe Anteile von Studienabbrecherinnen (13,1 % [Denosumab] vs. 13,8 % [Placebo]); unklar ist, ob oder wie fehlende Werte ersetzt wurden</p> <p>h. Indirekter Vergleich wird nicht berechnet, weil in den Studien unterschiedliche Instrumente (hinsichtlich Art und Auswertung der erhobenen Domänen) zur Erhebung dieses Endpunkts verwendet wurden. Daher entfällt die Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Ergebnisse zu diesem Endpunkt.</p> <p>i. hohe Anteile von Studienabbrecherinnen (12,8 % [Zoledronat] vs. 12,4 % [Placebo]); unklar ist der Anteil an Patientinnen mit fehlenden Angaben zum jeweiligen Messzeitpunkt. Für diese wurde in der Studie die Anzahl der Tage mit Rückenschmerzen bzw. mit Funktionseinschränkungen als 0 Tage bzw. als keine Angabe angenommen.</p> <p>j. Auswertung des Endpunkts nicht vorab geplant</p> <p>H: hoch; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>														

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird für alle Endpunkte der Studie DIRECT als hoch, in der Studie FREEDOM für alle Endpunkte mit Ausnahme der Endpunkte Schmerzen und Funktionseinschränkung als niedrig und in der Studie HORIZON-PFT für alle Endpunkte mit Ausnahme der Endpunkte Schmerzen, Funktionseinschränkung sowie Osteonekrosen des Kiefers als niedrig eingestuft. Für Erläuterungen zum endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial dieser 3 Studien siehe Ausführungen oben.

Für die Studien MK0217-035 und MK0217-037 wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für die Endpunkte Gesamtmortalität, SUEs und Abbruch wegen UEs aufgrund des hohen endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials als hoch bewertet. Andere patientenrelevante Endpunkte wurden in den Studien nicht erhoben bzw. es lagen keine verwertbaren Daten vor.

Maximal mögliche Beleglage auf Basis der verfügbaren Daten

Insgesamt können auf Basis der verfügbaren Informationen für den Endpunkt Gesamtmortalität sowie die Endpunkte der Kategorien Frakturen und Nebenwirkungen maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen höheren Nutzen, ausgesprochen werden.

A3.3.2.2 Gesamtmortalität

Ergebnisse zu Mortalität

Keine der Studien des indirekten Vergleichs Denosumab vs. Zoledronat war auf die Erfassung der Gesamtmortalität ausgerichtet. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die berichteten Todesfälle herangezogen, die in den Studien im Rahmen der UEs, die zum Tod führten, erhoben wurden. Diese Operationalisierung erfasst gegebenenfalls nicht alle Todesfälle. Aus den Angaben des Patientenflusses für die Studie HORIZON-PFT bzw. FREEDOM ist jedoch erkennbar, dass die Anzahl der Verstorbenen nicht bzw. nur geringfügig von der Zahl der im Rahmen der UEs erfassten Todesfälle abweicht. Für die Studie DIRECT liegen keine Angaben zur Anzahl der Verstorbenen aus dem Patientenfluss vor.

In der Studie FREEDOM wurde zu diesem Endpunkt – neben Ereigniszeitanalysen – die Anzahl der Patientinnen mit Ereignis berichtet. Diese Operationalisierung lag auch in den Studien DIRECT und HORIZON-PFT vor und wird für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Tabelle 27 zeigt die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs von Denosumab gegenüber Zoledronat für den Endpunkt Gesamtmortalität.

Tabelle 27: Ergebnisse (Mortalität, dichotom) – RCT, indirekter Vergleich: Denosumab vs. Zoledronat

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Denosumab bzw. Zoledronat		Placebo		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamt mortalität					
Denosumab vs. Placebo					
DIRECT ^a (2 Jahre)	475	5 (1,1)	481	5 (1,0)	k. A.
FREEDOM (3 Jahre)	3886	70 (1,8)	3876	90 (2,3)	HR ^b : 0,76 [0,55; 1,03]; 0,080
Gesamt ^c					0,79 [0,58; 1,06]; 0,120 ^d
Zoledronat vs. Placebo					
HORIZON-PFT (3 Jahre)	3875	130 (3,4)	3861	112 (2,9)	k. A.
Indirekter Vergleich über Brückenkompaktoren^e: Denosumab vs. Zoledronat					
					0,68 [0,46; 1,01]; 0,054
a. In die Studie DIRECT wurden sowohl Frauen als auch Männer eingeschlossen. Daten liegen nur für die Gesamtpopulation vor. Da die relevante Teilpopulation (Frauen) über 80 % der Gesamtpopulation darstellt, werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen.					
b. Hazard Ratio aus Cox-Proportional-Hazards-Modell					
c. eigene Berechnung: Metaanalyse mit festem Effekt (Methode nach Mantel-Haenszel)					
d. Heterogenität: Q = 0,17; p = 0,681; I ² = 0 %					
e. eigene Berechnung: indirekter Vergleich nach Bucher [40]					
HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko					

Es wird in der in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogenen Operationalisierung keine Heterogenität im Rahmen der metaanalytischen Zusammenfassung der Studien DIRECT und FREEDOM auf der Kante Denosumab-Placebo beobachtet.

Für den Endpunkt Gesamt mortalität zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Ergänzende Sensitivitätsanalyse: Hinzunahme der Studien mit Patientinnen mit mittlerem Frakturrisiko

Keine der beiden Studien MK0217-035 und MK0217-037 war auf die Erfassung der Gesamt mortalität ausgerichtet. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die berichteten Todesfälle herangezogen, die in den Studien im Rahmen der UEs, die zum Tod führten, erhoben wurden. In den Studien MK0217-035 und MK0217-037 war der Endpunkt operationalisiert als Anzahl der Patientinnen mit Ereignis. Aus den Studien DIRECT, FREEDOM und HORIZON-PFT gehen die zuvor beschriebenen Ergebnisse in die Sensitivitätsanalyse ein.

Die Alendronat-Studien MK0217-035 und MK0217-037 weisen jeweils geringe Fallzahlen und Ereignishäufigkeiten im Vergleich zur Zoledronat-Studie HORIZON-PFT auf. Im Rahmen der metaanalytischen Zusammenfassung unter Annahme eines Modells mit zufälligen Effekten erhalten diese beiden Studien ein unverhältnismäßig hohes Gewicht. Insgesamt führt dies zu einer sehr unpräzisen Schätzung auf der Bisphosphonat(e)-Kante. Damit ist die Sensitivitätsanalyse als nicht informativ anzusehen und für die Abwägung von Nutzen und Schaden von Denosumab gegenüber Zoledronat und Alendronat nicht verwertbar. Aussagen zum Nutzen und Schaden von Denosumab können lediglich gegenüber Zoledronat getroffen werden. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse werden nachfolgend jedoch ergänzend dargestellt.

Tabelle 28 zeigt die Ergebnisse der ergänzenden Sensitivitätsanalyse zum adjustierten indirekten Vergleich von Denosumab gegenüber Zoledronat und Alendronat für den Endpunkt Gesamtmortalität.

Tabelle 28: Ergebnisse der ergänzenden Sensitivitätsanalyse (Mortalität, dichotom) – RCT, indirekter Vergleich: Denosumab vs. Zoledronat und Alendronat

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Denosumab bzw. Zoledronat		Placebo		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtmortalität					
Denosumab vs. Placebo					
DIRECT ^a (2 Jahre)	475	5 (1,1)	481	5 (1,0)	k. A.
FREEDOM (3 Jahre)	3886	70 (1,8)	3876	90 (2,3)	HR: 0,76 [0,55; 1,03]; 0,080 ^b
Gesamt ^c					0,79 [0,58; 1,06]; 0,120
Zoledronat vs. Placebo					
HORIZON-PFT (3 Jahre)	3875	130 (3,4)	3861	112 (2,9)	k. A.
Alendronat vs. Placebo					
MK0217-035 (3 Jahre)	94	2 (2,1)	192	0 (0)	k. A.
MK0217-037 (3 Jahre)	102	0 (0)	205	3 (1,5)	k. A.
Gesamt ^d					1,32 [0,05; 37,30]; 0,755
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^e					
Denosumab vs. Zoledronat und Alendronat					
					0,60 [0,13; 2,82]; 0,515
a. In die Studie DIRECT wurden sowohl Frauen als auch Männer eingeschlossen. Daten liegen nur für die Gesamtpopulation vor. Da die relevante Teilpopulation (Frauen) über 80 % der Gesamtpopulation darstellt, werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen.					
b. Hazard Ratio aus Cox-Proportional-Hazards-Modell					
c. eigene Berechnung: Metaanalyse mit festem Effekt (Methode nach Mantel-Haenszel)					
d. eigene Berechnung: Metaanalyse mit zufälligen Effekten (Methode nach Knapp-Hartung)					
e. eigene Berechnung: indirekter Vergleich nach Bucher [40]					
HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko					

Zusammenfassung der Ergebnisse zu Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen von Denosumab im Vergleich zu Zoledronat.

A3.3.2.3 Frakturen im Bereich der Hüfte

Ergebnisse zu Frakturen im Bereich der Hüfte

Der Endpunkt Frakturen im Bereich der Hüfte wurde in der Studie DIRECT, FREEDOM (im Rahmen der nicht vertebrealen Frakturen) und HORIZON-PFT (im Rahmen der klinischen nicht vertebrealen Frakturen) erhoben.

Zu allen Studien liegen zum Endpunkt Frakturen im Bereich der Hüfte Angaben zur Anzahl der Patientinnen mit Ereignis vor. In den Studien FREEDOM und HORIZON-PFT wurden zusätzlich Ereigniszeitanalysen berichtet. Für den indirekten Vergleich wurden die Ergebnisse der Ereigniszeitanalysen (für die Studie DIRECT ersatzweise das relative Risiko [RR]) herangezogen, sodass entsprechend das Hazard Ratio (HR) als Effektmaß resultiert.

Tabelle 29 zeigt die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs von Denosumab gegenüber Zoledronat für den Endpunkt Frakturen im Bereich der Hüfte. Die Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Frakturen im Bereich der Hüfte aus den Studien FREEDOM und HORIZON-PFT befinden sich in Abschnitt A11.1.1.

Tabelle 29: Ergebnisse (Morbidity – Frakturen im Bereich der Hüfte, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, indirekter Vergleich: Denosumab vs. Zoledronat

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Denosumab bzw. Zoledronat		Placebo		Gruppenunterschied HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Morbidity					
Frakturen im Bereich der Hüfte					
Denosumab vs. Placebo					
DIRECT ^a (2 Jahre)	472	k. A. 0 (0)	480	k. A. 2 (0,4 ^b)	n. b.; 0,157 ^c
FREEDOM (3 Jahre)	3902	n. e. 26 (0,7)	3906	n. e. 43 (1,1)	0,60 [0,37; 0,97] ^d ; 0,036
Gesamt ^e					0,58 [0,36; 0,94]; 0,027 ^f
Zoledronat vs. Placebo					
HORIZON-PFT (3 Jahre)	3875	n. e. 52 (1,3 ^b)	3861	n. e. 88 (2,3 ^b)	0,59 [0,42; 0,83]; 0,002 ^g
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^h:					
Denosumab vs. Zoledronat 0,99 [0,55; 1,78]; 0,974					
a. In die Studie DIRECT wurden sowohl Frauen als auch Männer eingeschlossen. Daten liegen nur für die Gesamtpopulation vor. Da die relevante Teilpopulation (Frauen) über 80 % der Gesamtpopulation darstellt, werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen.					
b. eigene Berechnung					
c. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils unstratifiziert					
d. Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach Alter					
e. eigene Berechnung: Metaanalyse, Modell mit festem Effekt (Inverse-Varianz-Methode)					
f. Heterogenität: Q = 0,48; p = 0,490; I ² = 0 %					
g. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach Begleitbehandlung					
h. eigene Berechnung, indirekter Vergleich nach Bucher [40]					
HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie					

Es wird in der in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogenen Operationalisierung keine Heterogenität im Rahmen der metaanalytischen Zusammenfassung der Studien DIRECT und FREEDOM auf der Kante Denosumab-Placebo beobachtet.

Für den Endpunkt Frakturen im Bereich der Hüfte zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Ergänzende Sensitivitätsanalyse: Hinzunahme der Studien mit Patientinnen mit mittlerem Frakturrisiko

In den Studien MK0217-035 und MK0217-037 wurden nicht vertebrale Frakturen (darunter u. a. Frakturen der Hüfte, des Oberschenkels bzw. Beins und des Beckens) im Rahmen der UEs erfasst. Es ist jedoch die Operationalisierung unklar. In den Studien MK0217-035 und MK0217-037 wurden Frakturen im Bereich der Hüfte nicht als Wirksamkeitsendpunkt erhoben. Eine Sensitivitätsanalyse wird für diesen Endpunkt daher nicht durchgeführt.

Zusammenfassung der Ergebnisse zu Frakturen im Bereich der Hüfte

Für den Endpunkt Frakturen im Bereich der Hüfte ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen von Denosumab im Vergleich zu Zoledronat.

A3.3.2.4 Distale Radiusfrakturen

Ergebnisse zu distalen Radiusfrakturen

In der Studie FREEDOM wurden distale Radiusfrakturen im Rahmen der nicht vertebrale Frakturen erfasst, in der Studie HORIZON-PFT im Rahmen der klinischen nicht vertebrale Frakturen. In der Studie DIRECT wurde der Endpunkt distale Radiusfrakturen nicht erhoben.

In der Studie FREEDOM lagen 2 Operationalisierungen vor, deren konkrete Definition jedoch jeweils unklar ist. So wurden sowohl Ergebnisse zu als „Unterarmfrakturen“ bezeichneten als auch zu als „Handgelenksfrakturen“ bezeichneten Frakturen berichtet. Es ist jedoch unklar, welche Lokalisationen jeweils konkret darin eingingen. Aus den Studienunterlagen geht jedoch hervor, dass die „Handgelenksfrakturen“ in den „Unterarmfrakturen“ enthalten sind. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden beide Operationalisierungen betrachtet. In der Studie HORIZON-PFT lagen Ergebnisse zu in der Studie als „Handgelenksfrakturen“ bezeichneten Frakturen vor. Diese umfassten in der Studie HORIZON-PFT die Lokalisationen Handgelenk, Speiche, Elle, Speiche & Elle. Es ist davon auszugehen, dass es sich um handgelenksnahe Frakturen handelt, da Frakturen an Arm, Oberarm, Ellenbogen oder unterhalb des Ellenbogens in der Studie in einem anderen Endpunkt (Armfrakturen) abgebildet sind.

In den Studien FREEDOM und HORIZON-PFT wurden zum Endpunkt distale Radiusfrakturen in den oben beschriebenen Operationalisierungen Ereigniszeitanalysen berichtet. Diese werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Tabelle 30 zeigt die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs von Denosumab gegenüber Zoledronat für den Endpunkt distale Radiusfrakturen. Die Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt distale Radiusfrakturen aus den Studien FREEDOM (Unterarmfrakturen; Handgelenksfrakturen) und HORIZON-PFT (Handgelenksfrakturen) befinden sich in Abschnitt A11.1.2.

Tabelle 30: Ergebnisse (Morbidity – distale Radiusfrakturen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, indirekter Vergleich: Denosumab vs. Zoledronat (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Denosumab bzw. Zoledronat		Placebo		Gruppenunterschied HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Morbidity					
distale Radiusfrakturen ^a					
Unterarmfrakturen					
Denosumab vs. Placebo					
DIRECT ^b (2 Jahre)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
FREEDOM ^{a, c} (3 Jahre)	3902	n. e. 103 (2,6)	3906	n. e. 120 (3,1)	0,85 [0,66; 1,11] ^d ; 0,233
Zoledronat vs. Placebo					
HORIZON-PFT ^c (3 Jahre)	3875	n. e. 97 (2,5 ^f)	3861	n. e. 120 (3,1 ^f)	0,81 [0,62; 1,06]; 0,124 ^g
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^h:					
Denosumab vs. Zoledronat					
					1,05 [0,72; 1,52]; 0,800
Handgelenksfrakturen					
Denosumab vs. Placebo					
DIRECT ^b (2 Jahre)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
FREEDOM ^{a, i} (3 Jahre)	3902	n. e. 90 (2,3)	3906	n. e. 107 (2,7)	0,84 [0,63; 1,11] ^d ; 0,207
Zoledronat vs. Placebo					
HORIZON-PFT ^c (3 Jahre)	3875	n. e. 97 (2,5 ^f)	3861	n. e. 120 (3,1 ^f)	0,81 [0,62; 1,06]; 0,124 ^g
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^h:					
Denosumab vs. Zoledronat					
					1,04 [0,70; 1,53]; 0,855
a. In der Studie FREEDOM lagen 2 Operationalisierungen vor, für die unklar war, welche Lokalisationen darin jeweils konkret eingingen. Daher werden beide mögliche Operationalisierungen („Unterarmfrakturen“ und „Handgelenksfrakturen“) betrachtet.					
b. In die Studie DIRECT wurden sowohl Frauen als auch Männer eingeschlossen. Daten liegen nur für die Gesamtpopulation vor. Da die relevante Teilpopulation (Frauen) über 80 % der Gesamtpopulation darstellt, werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen.					
c. Dargestellt sind die in der Studie FREEDOM als „Unterarmfrakturen“ bezeichneten Frakturen. Die in der Studie FREEDOM als „Handgelenksfrakturen“ bezeichneten Frakturen sind darin enthalten.					
d. Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach Alter					

Tabelle 30: Ergebnisse (Morbidity – distale Radiusfrakturen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, indirekter Vergleich: Denosumab vs. Zoledronat (mehreseitige Tabelle)

<p>e. Dargestellt sind die in der Studie HORIZON-PFT als „Handgelenksfrakturen“ bezeichneten Frakturen, in die die Lokalisationen Handgelenk, Speiche, Elle, Speiche & Elle eingingen.</p> <p>f. eigene Berechnung</p> <p>g. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach Begleitbehandlung</p> <p>h. eigene Berechnung, indirekter Vergleich nach Bucher [40]</p> <p>i. Dargestellt sind die in der Studie FREEDOM als „Handgelenksfrakturen“ bezeichneten Frakturen.</p> <p>HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>
--

Für den Endpunkt distale Radiusfrakturen zeigt sich für beide der in der vorliegenden Nutzenbewertung untersuchten Operationalisierungen im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Ergänzende Sensitivitätsanalyse: Hinzunahme der Studien mit Patientinnen mit mittlerem Frakturrisiko

In den Studien MK0217-035 und MK0217-037 wurden distale Radiusfrakturen nicht als Wirksamkeitsendpunkt erhoben. Es wurden zwar nicht vertebrale Frakturen (darunter u. a. Frakturen der Speiche, der Elle, des Handgelenks) im Rahmen der UEs erfasst, es ist jedoch die Operationalisierung unklar. Eine Sensitivitätsanalyse wird für diesen Endpunkt daher nicht durchgeführt.

Zusammenfassung der Ergebnisse zu distalen Radiusfrakturen

Für den Endpunkt distale Radiusfrakturen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen von Denosumab im Vergleich zu Zoledronat.

A3.3.2.5 Symptomatische Wirbelkörperfrakturen

Ergebnisse zu symptomatischen Wirbelkörperfrakturen

Wirbelkörperfrakturen wurden in der Studie DIRECT als vertebrale Frakturen erfasst. Symptomatische Wirbelkörperfrakturen wurden jedoch nicht separat erhoben. Somit liegen für den Endpunkt symptomatische Wirbelkörperfrakturen aus der Studie DIRECT keine Daten vor.

In den Studien FREEDOM und HORIZON-PFT wurde der Endpunkt symptomatische Wirbelkörperfrakturen operationalisiert als klinische vertebrale Fraktur erhoben. In der Studie FREEDOM wurden Wirbelkörperfrakturen als symptomatisch eingestuft, sofern diese mit Zeichen und / oder Symptomen assoziiert waren, die auf eine Fraktur hindeuten. Klinische Befunde (z. B. Rückenschmerzen), die auf das Vorliegen vertebraler Frakturen hindeuten, wurden radiografisch untersucht. In der Studie HORIZON-PFT mussten klinische Wirbelkörperfrakturen mittels Röntgen bestätigt werden. In beiden Studien wurden zu diesem Endpunkt jeweils Ereigniszeitanalysen berichtet. Diese werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Tabelle 31 zeigt die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs von Denosumab gegenüber Zoledronat für den Endpunkt symptomatische Wirbelkörperfrakturen. Die Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt symptomatische Wirbelkörperfrakturen aus den Studien FREEDOM und HORIZON-PFT befinden sich in Abschnitt A11.1.3.

Tabelle 31: Ergebnisse (Morbidity – symptomatische Wirbelkörperfrakturen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, indirekter Vergleich: Denosumab vs. Zoledronat

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Denosumab bzw. Zoledronat		Placebo		Gruppenunterschied HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Morbidity					
symptomatische Wirbelkörperfrakturen					
Denosumab vs. Placebo					
DIRECT ^a (2 Jahre)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
FREEDOM (3 Jahre)	3902	n. e. 29 (0,7)	3906	n. e. 92 (2,4)	0,31 [0,20; 0,47] ^b ; < 0,001
Zoledronat vs. Placebo					
HORIZON-PFT (3 Jahre)	3875	n. e. 19 (0,5 ^c)	3861	n. e. 84 (2,2 ^c)	0,23 [0,14; 0,37]; < 0,001 ^d
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^e: Denosumab vs. Zoledronat					1,35 [0,71; 2,57]; 0,366
a. In die Studie DIRECT wurden sowohl Frauen als auch Männer eingeschlossen. Daten liegen nur für die Gesamtpopulation vor. Da die relevante Teilpopulation (Frauen) über 80 % der Gesamtpopulation darstellt, werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen.					
b. Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach Alter					
c. eigene Berechnung					
d. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach Begleitbehandlung					
e. eigene Berechnung: indirekter Vergleich nach Bucher [40]					
HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie					

Für den Endpunkt symptomatische Wirbelkörperfrakturen zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Ergänzende Sensitivitätsanalyse: Hinzunahme der Studien mit Patientinnen mit mittlerem Frakturrisiko

In den Studien MK0217-035 und MK0217-037 wurden vertebrale Frakturen erhoben. Die gepoolten Ergebnisse der beiden Studien zur Inzidenz vertebraler Frakturen sollten entsprechend den Angaben der jeweiligen Studienberichte in einem separaten Bericht veröffentlicht werden. Ein solcher Bericht liegt jedoch nicht vor. Unabhängig davon ist unklar, ob symptomatische Wirbelkörperfrakturen separat erhoben wurden. In den Studienunterlagen finden sich Angaben zu den als UEs erfassten vertebralen Frakturen. Es ist jedoch die Operationalisierung unklar. In den Studien MK0217-035 und MK0217-037 liegen zum Endpunkt symptomatische Wirbelkörperfrakturen somit keine verwertbaren Daten vor. Eine Sensitivitätsanalyse wird für diesen Endpunkt daher nicht durchgeführt.

Zusammenfassung der Ergebnisse zu symptomatischen Wirbelkörperfrakturen

Für den Endpunkt symptomatische Wirbelkörperfrakturen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen von Denosumab im Vergleich zu Zoledronat.

A3.3.2.6 Nicht vertebrale symptomatische Frakturen

Ergebnisse zu anderen symptomatischen Frakturen

Entsprechend den Angaben im Berichtsplan sollte in der vorliegenden Nutzenbewertung ein weiterer Frakturendpunkt betrachtet werden, der symptomatische Frakturen enthält ausgenommen der Frakturen im Bereich der Hüfte, der distalen Radiusfrakturen und der symptomatischen Wirbelkörperfrakturen, die separat als patientenrelevante Endpunkte betrachtet werden. In den Studien DIRECT, FREEDOM und HORIZON-PFT lag ein entsprechend definierter Endpunkt allerdings nicht vor, wohl aber wurden nicht vertebrale Frakturen erhoben, z. T. explizit als symptomatische bzw. klinische Frakturen. Insgesamt ist davon auszugehen, dass es sich bei nicht vertebralen Frakturen um symptomatische Frakturen handelt. Daher werden – wie in Abschnitt A1.2 beschrieben – Daten zum Endpunkt nicht vertebrale symptomatische Frakturen in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt.

In den Studien DIRECT, FREEDOM und HORIZON-PFT wurden Ereignisse nicht vertebraler symptomatischer Frakturen erhoben, jeweils als kombinierter Endpunkt nicht vertebrale Frakturen (Studie DIRECT und FREEDOM) bzw. als klinische nicht vertebrale Frakturen (HORIZON-PFT). Hierin gingen auch Frakturen im Bereich der Hüfte und distale Radiusfrakturen ein. Zu erwähnen ist, dass diese kombinierten Endpunkte in den Studien potenziell unterschiedliche Fraktorentitäten umfassten, d. h. unterschiedlich zusammengesetzt waren. So wurden in der Studie FREEDOM beispielsweise explizit Beckenfrakturen als eine Einzelkomponente erfasst, in der Studie HORIZON-PFT stellten diese Frakturen hingegen keine Einzelkomponente dar (siehe Tabelle 32), ggf. werden diese Frakturen jedoch in der Kategorie „andere Frakturen“ erfasst. Hochtraumatische und pathologische Frakturen waren in allen 3 Studien von dem Endpunkt nicht umfasst. In den Studien DIRECT und FREEDOM wurden zudem Frakturen des Schädels, des Gesichts, der Mittelhand, der Finger- und Fußphalangen nicht erfasst. In der Studie FREEDOM wurden zusätzlich auch Frakturen des

Unterkiefers nicht erfasst. In der Studie HORIZON-PFT wurden Frakturen der Finger, des Fußes sowie der Gesichtsknochen ausgeschlossen.

In den Studien wurden zum Endpunkt nicht vertebrale symptomatische Frakturen Ereigniszeitanalysen berichtet. Diese werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Die Ergebnisse für den kombinierten Endpunkt nicht vertebrale symptomatische Frakturen sowie die jeweils präspezifizierten Einzelkomponenten dieses Endpunkts werden nachfolgend beschrieben. Die Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt nicht vertebrale symptomatische Frakturen aus den Studien FREEDOM und HORIZON-PFT sowie – sofern vorliegend – zu den Einzelkomponenten befinden sich in Abschnitt A11.1.4. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den beiden Einzelkomponenten Frakturen im Bereich der Hüfte bzw. distalen Radiusfrakturen, die separat als patientenrelevante Endpunkte in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet werden, sind in Abschnitt A11.1.1 bzw. A11.1.2 zu finden.

Tabelle 32 zeigt die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs von Denosumab gegenüber Zoledronat für den Endpunkt nicht vertebrale symptomatische Frakturen und zu den jeweils berichteten Einzelkomponenten.

Tabelle 32: Ergebnisse (Morbidity – nicht vertebrale symptomatische Frakturen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, indirekter Vergleich: Denosumab vs. Zoledronat (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Denosumab bzw. Zoledronat		Placebo		Gruppenunterschied HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Morbidity					
nicht vertebrale symptomatische Frakturen					
Denosumab vs. Placebo					
DIRECT ^{a, b} (2 Jahre)	472	n. e. 19 ^c (4,1)	480	n. e. 20 ^c (4,1)	1,00 [0,52; 1,93]; 0,995 ^d
FREEDOM ^b (3 Jahre)	3902	n. e. 238 (6,1)	3906	n. e. 293 (7,5)	0,80 [0,67; 0,95] ^e ; 0,011
Gesamt ^f					0,81 [0,69; 0,96]; 0,015 ^g
Zoledronat vs. Placebo					
HORIZON-PFT ^h (3 Jahre)	3875	n. e. 292 (7,5 ^c)	3861	n. e. 388 (10,0 ^c)	0,75 [0,64; 0,87]; < 0,001 ⁱ
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^j:					
Denosumab vs. Zoledronat					
1,08 [0,86; 1,36]; 0,496					
Frakturen im Bereich der Hüfte					
Denosumab vs. Placebo					
DIRECT ^a (2 Jahre)	472	k. A. 0 (0)	480	k. A. 2 (0,4 ^c)	n. b.; 0,157 ^d
FREEDOM (3 Jahre)	3902	n. e. 26 (0,7)	3906	n. e. 43 (1,1)	0,60 [0,37; 0,97] ^e ; 0,036
Gesamt ^f					0,58 [0,36; 0,94]; 0,027 ^k
Zoledronat vs. Placebo					
HORIZON-PFT (3 Jahre)	3875	n. e. 52 (1,3 ^c)	3861	n. e. 88 (2,3 ^c)	0,59 [0,42; 0,83]; 0,002 ⁱ
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^j:					
Denosumab vs. Zoledronat					
0,99 [0,55; 1,78]; 0,974					
distale Oberschenkelfrakturen					
Denosumab vs. Placebo					
DIRECT ^a (2 Jahre)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
FREEDOM (3 Jahre)	3902	n. e. 0 (0)	3906	n. e. 3 (< 0,1)	n. b.; 0,082
Zoledronat vs. Placebo					
HORIZON-PFT (3 Jahre)	–	–	–	–	–

Tabelle 32: Ergebnisse (Morbidity – nicht vertebrale symptomatische Frakturen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, indirekter Vergleich: Denosumab vs. Zoledronat (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Denosumab bzw. Zoledronat		Placebo		Gruppenunterschied HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Unterarmfrakturen					
Denosumab vs. Placebo					
DIRECT ^a (2 Jahre)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
FREEDOM ^l (3 Jahre)	3902	n. e. 103 (2,6)	3906	n. e. 120 (3,1)	0,85 [0,66; 1,11] ^e ; 0,233
Zoledronat vs. Placebo					
HORIZON-PFT ^m (3 Jahre)	3875	n. e. 97 (2,5 ^c)	3861	n. e. 120 (3,1 ^c)	0,81 [0,62; 1,06]; 0,124 ⁱ
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatorenⁱ: Denosumab vs. Zoledronat					1,05 [0,72; 1,52], 0,800
Oberarmfrakturen					
Denosumab vs. Placebo					
DIRECT ^a (2 Jahre)	–	–	–	–	–
FREEDOM (3 Jahre)	3902	n. e. 38 (1,0)	3906	n. e. 45 (1,2)	0,84 [0,54; 1,29] ^e ; 0,423
Zoledronat vs. Placebo					
HORIZON-PFT (3 Jahre)	–	–	–	–	–
proximale Oberarmfrakturen					
Denosumab vs. Placebo					
DIRECT ^a (2 Jahre)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
FREEDOM (3 Jahre)	3902	n. e. 30 (0,8)	3906	n. e. 41 (1,0)	0,73 [0,45; 1,16] ^e ; 0,180
Zoledronat vs. Placebo					
HORIZON-PFT (3 Jahre)	–	–	–	–	–

Tabelle 32: Ergebnisse (Morbidity – nicht vertebrale symptomatische Frakturen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, indirekter Vergleich: Denosumab vs. Zoledronat (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Denosumab bzw. Zoledronat		Placebo		Gruppenunterschied HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Rippenfrakturen					
Denosumab vs. Placebo					
DIRECT ^a (2 Jahre)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
FREEDOM ⁿ (3 Jahre)	3902	n. e. 34 (0,9)	3906	n. e. 25 (0,6)	1,35 [0,81; 2,26] ^e ; 0,252
Zoledronat vs. Placebo					
HORIZON-PFT (3 Jahre)	3875	n. e. 35 (0,9 ^c)	3861	n. e. 33 (0,9 ^c)	1,06 [0,66; 1,71]; 0,802 ⁱ
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatorenⁱ: Denosumab vs. Zoledronat					1,27 [0,63; 2,56], 0,498
proximale Schienbeinfrakturen					
Denosumab vs. Placebo					
DIRECT ^a (2 Jahre)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
FREEDOM (3 Jahre)	3902	n. e. 3 (< 0,1)	3906	n. e. 5 (0,1)	0,60 [0,14; 2,50] ^e ; 0,476
Zoledronat vs. Placebo					
HORIZON-PFT (3 Jahre)	–	–	–	–	–
Beckenfrakturen					
Denosumab vs. Placebo					
DIRECT ^a (2 Jahre)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
FREEDOM (3 Jahre)	3902	n. e. 10 (0,3)	3906	n. e. 13 (0,3)	0,76 [0,33; 1,74] ^e ; 0,518
Zoledronat vs. Placebo					
HORIZON-PFT (3 Jahre)	–	–	–	–	–
Armfrakturen					
Denosumab vs. Placebo					
DIRECT ^a (2 Jahre)	–	–	–	–	–
FREEDOM (3 Jahre)	–	–	–	–	–
Zoledronat vs. Placebo					
HORIZON-PFT (3 Jahre)	3875	n. e. 41 (1,1 ^c)	3861	n. e. 71 (1,8 ^c)	0,58 [0,39; 0,85]; 0,005 ⁱ

Tabelle 32: Ergebnisse (Morbidity – nicht vertebrale symptomatische Frakturen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, indirekter Vergleich: Denosumab vs. Zoledronat (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Denosumab bzw. Zoledronat		Placebo		Gruppenunterschied HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Andere Frakturen					
Denosumab vs. Placebo					
DIRECT ^a (2 Jahre)	–	–	–	–	–
FREEDOM (3 Jahre)	–	–	–	–	–
Zoledronat vs. Placebo					
HORIZON-PFT ^o (3 Jahre)	3875	n. e. 92 (2,4 ^c)	3861	n. e. 122 (3,2 ^c)	0,76 [0,58; 0,99]; 0,042 ⁱ

a. In die Studie DIRECT wurden sowohl Frauen als auch Männer eingeschlossen. Daten liegen nur für die Gesamtpopulation vor. Da die relevante Teilpopulation (Frauen) über 80 % der Gesamtpopulation darstellt, werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen.

b. Operationalisiert über den kombinierten Endpunkt nicht vertebrale Frakturen. Die jeweiligen Einzelkomponenten sind in der Tabelle aufgeführt. Frakturen des Schädels, des Gesichts, der Mittelhand, der Finger- und Fußphalangen (in der Studie FREEDOM zudem Frakturen des Unterkiefers) sowie pathologische Frakturen wurden dabei nicht erfasst. Ebenso wurden hochtraumatische Frakturen ausgeschlossen.

c. eigene Berechnung

d. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils unstratifiziert

e. Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach Alter

f. eigene Berechnung: Metaanalyse, Modell mit festem Effekt (Inverse-Varianz-Methode)

g. Heterogenität: $Q = 0,42$; $p = 0,519$; $I^2 = 0 \%$

h. Operationalisiert über den kombinierten Endpunkt klinische nicht vertebrale Frakturen. Die jeweiligen Einzelkomponenten sind in der Tabelle aufgeführt. Frakturen der Finger, des Fußes sowie der Gesichtsknochen wurden ausgeschlossen. Ebenso wurden hochtraumatische und pathologische Frakturen ausgeschlossen.

i. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach Begleitbehandlung

j. eigene Berechnung: indirekter Vergleich nach Bucher [40]

k. Heterogenität: $Q = 0,48$; $p = 0,490$; $I^2 = 0 \%$

l. Dargestellt sind die in der Studie FREEDOM als „Unterarmfrakturen“ bezeichneten Frakturen. Die in der Studie FREEDOM als „Handgelenksfrakturen“ bezeichneten Frakturen sind darin enthalten.

m. Dargestellt sind die in der Studie HORIZON-PFT als „Handgelenksfrakturen“ bezeichneten Frakturen, in die die Lokalisationen Handgelenk, Speiche, Elle, Speiche & Elle eingingen.

n. inklusive Frakturen des Schlüsselbeins

o. beinhaltet weder klinische Wirbelkörperfrakturen, Frakturen im Bereich der Hüfte, Handgelenksfrakturen, Armfrakturen, Rippenfrakturen noch Frakturen der Finger, des Fußes sowie der Gesichtsknochen

–: Genannte Fraktur war in der Studie keine prädefinierte Einzelkomponente des kombinierten Endpunkts nicht vertebrale symptomatische Frakturen.

HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht;
RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Es wird in der in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogenen Operationalisierung keine Heterogenität im Rahmen der metaanalytischen Zusammenfassung der Studien DIRECT und FREEDOM auf der Kante Denosumab-Placebo beobachtet.

Für den kombinierten Endpunkt nicht vertebrale symptomatische Frakturen zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Ergänzende Sensitivitätsanalyse: Hinzunahme der Studien mit Patientinnen mit mittlerem Frakturrisiko

In den Studien MK0217-035 und MK0217-037 wurden nicht vertebrale symptomatische Frakturen nicht als Wirksamkeitsendpunkt erhoben. Es wurden nicht vertebrale Frakturen im Rahmen der UEs erfasst. Es ist jedoch die Operationalisierung unklar. Eine Sensitivitätsanalyse wird für diesen Endpunkt daher nicht durchgeführt.

Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt nicht vertebrale symptomatische Frakturen

Für den Endpunkt nicht vertebrale symptomatische Frakturen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen von Denosumab im Vergleich zu Zoledronat.

A3.3.2.7 Schmerzen

Ergebnisse zu Schmerzen

In der Studie DIRECT wurde der Endpunkt Schmerzen nicht erhoben. In den Studien FREEDOM und HORIZON-PFT wurde der Endpunkt über den Back Pain and Limited Activity Days Questionnaire (Studie FREEDOM) bzw. Quarterly Back Pain Questionnaire (Studie HORIZON-PFT) erhoben, der Fragebogen erfasste dabei jeweils den Zeitraum der letzten 3 Monate. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die Operationalisierung der Anzahl Tage mit Rückenschmerzen insgesamt betrachtet.

In den Studien FREEDOM und HORIZON-PFT wurden für diese Operationalisierung Auswertungen zur mittleren Änderung im Vergleich zum Studienbeginn berichtet. Diese werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Tabelle 33 zeigt die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs von Denosumab gegenüber Zoledronat für den Endpunkt Schmerzen.

Tabelle 33: Ergebnisse (Morbidität – Schmerzen, stetig) – RCT, indirekter Vergleich: Denosumab vs. Zoledronat

Endpunkt- kategorie	Denosumab bzw. Zoledronat			Placebo			Gruppen- unterschied
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Werte Studienende MW (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Werte Studienende MW (SD)	
Endpunkt Vergleich Studie							MD [95 %-KI]; p-Wert
Morbidität							
Schmerzen							
Anzahl Tage mit Rückenschmerzen insgesamt ^b							
Denosumab vs. Placebo							
DIRECT ^c (2 Jahre)				Endpunkt nicht erhoben			
FREEDOM (3 Jahre)	3838	k. A.	178,9 [171,1; 186,7] ^d	3834	k. A.	181,6 [173,8; 189,4] ^d	-2,7 [-13,7; 8,3]; 0,635 ^e
Zoledronat vs. Placebo							
HORIZON- PFT (3 Jahre)	3861	33,9 (0,58)	263,6 (4,82) ^f	3853	33,5 (0,59)	281,5 (4,93) ^f	-17,9 [-31,4; -4,4] ^g ; 0,005 ^h
Indirekter Vergleich über Brückenkompargatoren: Denosumab vs. Zoledronat							- ⁱ
<p>a. Anzahl der Patientinnen, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. erhoben mittels Back Pain and Limited Activity Days Questionnaire (Studie FREEDOM) bzw. Quarterly Back Pain Questionnaire (Studie HORIZON-PFT)</p> <p>c. In die Studie DIRECT wurden sowohl Frauen als auch Männer eingeschlossen. Daten liegen nur für die Gesamtpopulation vor. Da die relevante Teilpopulation (Frauen) über 80 % der Gesamtpopulation darstellt, werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen.</p> <p>d. Schätzung aus ANCOVA; 95 %-Konfidenzintervall</p> <p>e. Effektschätzung, KI und p-Wert: ANCOVA, adjustiert nach Alter</p> <p>f. Standardfehler</p> <p>g. eigene Berechnung aus Angaben zu Studienende</p> <p>h. Wilcoxon-Rangsummentest</p> <p>i. keine Darstellung von Effektschätzungen, da wegen des hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials in mindestens einer der Studien des indirekten Vergleichs und der daraus resultierenden nicht ausreichenden Ergebnissicherheit des indirekten Vergleichs kein Anhaltspunkt beispielsweise für einen höheren Nutzen abgeleitet wird (siehe Tabelle 25).</p> <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p>							

Für den Endpunkt Schmerzen liegt auf der Seite von Denosumab vs. Placebo des adjustierten indirekten Vergleichs das Ergebnis aus der Studie FREEDOM sowie auf der Seite von Zoledronat vs. Placebo das Ergebnis aus der Studie HORIZON-PFT jeweils mit hohem endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial vor (siehe Tabelle 25 in Abschnitt A3.3.2.1). Die

Voraussetzungen, um aus einem adjustierten indirekten Vergleich Aussagen mit ausreichender Ergebnissicherheit zum Nutzen oder Schaden ableiten zu können, sind damit nicht erfüllt.

Ergänzende Sensitivitätsanalyse: Hinzunahme der Studien mit Patientinnen mit mittlerem Frakturrisiko

In den Studien MK0217-035 und MK0217-037 wurde der Endpunkt Schmerzen nicht erhoben. Eine Sensitivitätsanalyse kann für diesen Endpunkt daher nicht durchgeführt werden.

Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt Schmerzen

Für den Endpunkt Schmerzen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen von Denosumab im Vergleich zu Zoledronat.

A3.3.2.8 Funktionseinschränkung

Ergebnisse zu Funktionseinschränkung

In der Studie DIRECT wurde der Endpunkt Funktionseinschränkung nicht erhoben. In den Studien FREEDOM und HORIZON-PFT wurde der Endpunkt erhoben, indem den Patientinnen verschiedene Fragen hinsichtlich Rückenschmerzen und Einschränkungen gestellt wurden. In der Studie FREEDOM erfolgte dies über den Back Pain and Limited Activity Days Questionnaire, in der Studie HORIZON-PFT über den Quarterly Back Pain Questionnaire. Einzig die Frage, ob die Patientinnen innerhalb der letzten 3 Monate Aktivitäten, die sie normalerweise wahrnehmen (wie z. B. zur Arbeit zu gehen oder im Haus zu arbeiten), aufgrund von Rückenschmerzen einschränken mussten, ist zwischen den Studien hinreichend vergleichbar.

In der Studie FREEDOM wurden hierzu Auswertungen zur Anzahl der Patientinnen mit eingeschränkter Aktivität aufgrund von Rückenschmerzen berichtet. In der Studie HORIZON-PFT war eine solche Auswertung weder geplant, noch liegen Ergebnisse aus einer post hoc-Auswertung hierzu vor. Allerdings war in dem Fragebogen vorgesehen, dass alle Patientinnen, die die Frage nach einer Funktionseinschränkung in den vergangenen 3 Monaten aufgrund von Rückenschmerzen mit „ja“ beantworten haben, eine Folgefrage beantworten. Aus der Anzahl der Patientinnen, die die Folgefrage beantwortet haben, kann somit die Anzahl der Patientinnen mit eingeschränkter Aktivität aufgrund von Rückenschmerzen berechnet werden.

Tabelle 34 zeigt die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs von Denosumab gegenüber Zoledronat für den Endpunkt Funktionseinschränkung (operationalisiert als Anzahl der Patientinnen mit eingeschränkter Aktivität aufgrund von Rückenschmerzen).

Es ist anzumerken, dass sich die Anteile der Patientinnen mit Ereignis in der Studie FREEDOM (Intervention: 38 %; Placebo: 39 %) und der Studie HORIZON-PFT (Intervention: 87 %; Placebo: 88 %) unterscheiden. Dieser Unterschied weist auf eine Erfassung potenziell unterschiedlicher Konzepte hin. Hieraus ergibt sich für die weitere Bewertung keine Konsequenz.

Tabelle 34: Ergebnisse (Morbidity – Funktionseinschränkung, dichotom) – RCT, indirekter Vergleich: Denosumab vs. Zoledronat

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Denosumab bzw. Zoledronat		Placebo		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Funktionseinschränkung aufgrund von Rückenschmerzen^b					
Denosumab vs. Placebo					
DIRECT (2 Jahre)	Endpunkt nicht erhoben				
FREEDOM (3 Jahre)	3845	1468 (38,2)	3848	1511 (39,3)	0,97 [0,92; 1,03]; 0,528
Zoledronat vs. Placebo					
HORIZON-PFT (3 Jahre)	3875	3356 (86,6) ^b	3861	3385 (87,7) ^b	0,99 [0,97; 1,005]; 0,211
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: Denosumab vs. Zoledronat					– ^d
a. eigene Berechnungen von Effekt und KI (asymptotisch); p-Wert mittels unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach [231])					
b. erhoben mittels Back Pain and Limited Activity Days Questionnaire (Studie FREEDOM) bzw. Quarterly Back Pain Questionnaire (Studie HORIZON-PFT)					
c. eigene Berechnung					
d. Keine Darstellung von Effektschätzungen, da wegen des hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials in mindestens einer der Studien des indirekten Vergleichs und der daraus resultierenden nicht ausreichenden Ergebnissicherheit des indirekten Vergleichs kein Anhaltspunkt beispielsweise für einen höheren Nutzen abgeleitet wird (siehe Tabelle 25).					
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko					

Für den Endpunkt Funktionseinschränkung liegt auf der Seite von Denosumab vs. Placebo des adjustierten indirekten Vergleichs das Ergebnis aus der Studie FREEDOM sowie auf der Seite von Zoledronat vs. Placebo das Ergebnis aus der Studie HORIZON-PFT jeweils mit hohem endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial vor (siehe Tabelle 25 in Abschnitt A3.3.2.1). Die Voraussetzungen, um aus einem adjustierten indirekten Vergleich Aussagen mit ausreichender Ergebnissicherheit zum Nutzen oder Schaden ableiten zu können, sind damit nicht erfüllt.

Ergänzende Sensitivitätsanalyse: Hinzunahme der Studien mit Patientinnen mit mittlerem Frakturrisiko

Der Endpunkt Funktionseinschränkung wurde in den Studien MK0217-035 und MK0217-037 nicht erhoben. Eine Sensitivitätsanalyse kann für diesen Endpunkt daher nicht durchgeführt werden.

Zusammenfassung der Ergebnisse zu Funktionseinschränkung

Für den Endpunkt Funktionseinschränkung ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen von Denosumab im Vergleich zu Zoledronat.

A3.3.2.9 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Ergebnisse zu gesundheitsbezogener Lebensqualität

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie DIRECT nicht erhoben. In den Studien FREEDOM und HORIZON-PFT wurden unterschiedliche Instrumente zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingesetzt (FREEDOM: Osteoporosis Assessment Questionnaire Short Version [OPAQ-SV]; HORIZON-PFT: Mini Osteoporosis Quality of Life Questionnaire [Mini-OQLQ]). Die Struktur der Instrumente (Art und Auswertung der erhobenen Domänen) war nicht hinreichend vergleichbar. Eine zusammengefasste Auswertung der Einzelfragen ist nicht möglich. Ein Vergleich einzelner Subskalen ist ebenfalls nicht möglich, da die Fragen zu unterschiedlich konstruiert sind. Eine Auswertung eines Gesamtscores liegt für den Mini-OQLQ (Studie HORIZON-PFT) nicht vor bzw. ist für das Instrument OPAQ SV (Studie FREEDOM) nicht vorgesehen. Ungeachtet der Prüfung der Validität dieser Instrumente liegen damit keine verwertbaren Daten für einen indirekten Vergleich vor (siehe Tabelle 23 in Abschnitt A3.3.2).

Ergänzende Sensitivitätsanalyse: Hinzunahme der Studien mit mittlerem Frakturrisiko der Patientinnen

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den Studien MK0217-035 und MK0217-037 nicht erhoben. Eine Sensitivitätsanalyse kann für diesen Endpunkt daher nicht durchgeführt werden.

Zusammenfassung der Ergebnisse zu gesundheitsbezogener Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen von Denosumab im Vergleich zu Zoledronat.

A3.3.2.10 Nebenwirkungen

Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Für die Bewertung der Nebenwirkungen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung SUEs und Abbruch wegen UEs herangezogen. Die Gesamtrate der UEs wird im vorliegenden Bericht ergänzend dargestellt. Die patientenrelevanten spezifischen Nebenwirkungen wurden anhand von Osteonekrosen des Kiefers, symptomatischen atypischen Femurfrakturen und UEs des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs und SUEs) untersucht. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird für die Endpunkte zu Nebenwirkungen die Anzahl der Patientinnen mit Ereignis herangezogen.

Tabelle 35 zeigt die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs von Denosumab gegenüber Zoledronat für die Endpunkte zu Nebenwirkungen.

Tabelle 35: Ergebnisse (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, indirekter Vergleich: Denosumab vs. Zoledronat (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Denosumab bzw. Zoledronat		Placebo		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen					
SUEs					
Denosumab vs. Placebo					
DIRECT ^a (2 Jahre)	475	66 (13,9)	481	68 (14,1)	k. A.
FREEDOM (3 Jahre)	3886	1004 (25,8)	3876	972 (25,1)	k. A.
Gesamt ^b					1,03 [0,95; 1,11]; 0,478 ^c
Zoledronat vs. Placebo					
HORIZON-PFT (3 Jahre)	3862	1126 (29,2)	3852	1158 (30,1)	k. A.
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^d: Denosumab vs. Zoledronat					
					1,06 [0,96; 1,17]; 0,256
Abbruch wegen UEs					
Denosumab vs. Placebo					
DIRECT ^a (2 Jahre)	475	23 (4,8)	481	31 (6,4)	k. A.
FREEDOM (3 Jahre)	3886	192 (4,9)	3876	202 (5,2)	k. A.
Gesamt ^b					0,92 [0,77; 1,10]; 0,378 ^c
Zoledronat vs. Placebo					
HORIZON-PFT (3 Jahre)	3862	209 (5,4)	3852	187 (4,9)	k. A.
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^d: Denosumab vs. Zoledronat					
					0,83 [0,64; 1,08]; 0,158
Osteonekrosen des Kiefers					
Denosumab vs. Placebo					
DIRECT ^a (2 Jahre)	475	0 (0)	481	0 (0)	–
FREEDOM (3 Jahre)	3886	0 (0)	3876	0 (0)	–
Gesamt					– ^f
Zoledronat vs. Placebo					
HORIZON-PFT (3 Jahre)	3862	1 (< 1)	3852	1 (< 1)	k. A.
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: Denosumab vs. Zoledronat					
					– ^g
symptomatische atypische Femurfrakturen		keine für den indirekten Vergleich verwertbaren Daten ^h			

Tabelle 35: Ergebnisse (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, indirekter Vergleich: Denosumab vs. Zoledronat (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Denosumab bzw. Zoledronat		Placebo		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
UEs des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)					
Denosumab vs. Placebo					
DIRECT ^a (2 Jahre)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
FREEDOM (3 Jahre)	3886	1450 (37,3)	3876	1421 (36,7)	k. A.
Zoledronat vs. Placebo					
HORIZON-PFT (3 Jahre)	3862	1477 (38,2)	3852	1359 (35,3)	k. A.
Indirekter Vergleich über Brückenkompargatoren^d:					
Denosumab vs. Zoledronat					0,94 [0,86; 1,02]; 0,134
UEs des Gastrointestinaltrakts (SOC, SUEs)					
Denosumab vs. Placebo					
DIRECT ^a (2 Jahre)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
FREEDOM (3 Jahre)	3886	145 (3,7)	3876	103 (2,7)	k. A.
Zoledronat vs. Placebo					
HORIZON-PFT (3 Jahre)	3862	159 (4,1)	3852	150 (3,9)	k. A.
Indirekter Vergleich über Brückenkompargatoren^d:					
Denosumab vs. Zoledronat					1,33 [0,95; 1,85]; 0,093
<p>a. In die Studie DIRECT wurden sowohl Frauen als auch Männer eingeschlossen. Daten liegen nur für die Gesamtpopulation vor. Da die relevante Teilpopulation (Frauen) über 80 % der Gesamtpopulation darstellt, werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen.</p> <p>b. eigene Berechnung: Metaanalyse mit festem Effekt (Methode nach Mantel-Haenszel)</p> <p>c. Heterogenität: $Q = 0,08$; $p = 0,775$; $I^2 = 0 \%$</p> <p>d. eigene Berechnung; indirekter Vergleich nach Bucher [40]</p> <p>e. Heterogenität: $Q = 0,67$; $p = 0,414$; $I^2 = 0 \%$</p> <p>f. Eine Metaanalyse wurde nicht durchgeführt, weil in beiden Studien keine Ereignisse aufgetreten sind.</p> <p>g. keine Darstellung von Effektschätzungen, da wegen des hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials in mindestens einer der Studien des indirekten Vergleichs und der daraus resultierenden nicht ausreichenden Ergebnissicherheit des indirekten Vergleichs kein Anhaltspunkt beispielsweise für einen höheren Schaden abgeleitet wird (siehe Tabelle 25)</p> <p>h. Es liegen keine für den indirekten Vergleich geeigneten Ergebnisse vor, da nicht auf beiden Seiten des indirekten Vergleichs Daten vorliegen.</p> <p>k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

SUEs und Abbruch wegen UEs

Es wird in den in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogenen Operationalisierungen der Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs jeweils keine Heterogenität im Rahmen der

metaanalytischen Zusammenfassung der Studien DIRECT und FREEDOM auf der Kante Denosumab-Placebo beobachtet.

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Osteonekrosen des Kiefers

Für den Endpunkt Osteonekrosen des Kiefers liegt auf der Seite von Denosumab vs. Placebo des adjustierten indirekten Vergleichs das Ergebnis aus den Studien DIRECT und FREEDOM sowie auf der Seite von Zoledronat vs. Placebo das Ergebnis aus der Studie HORIZON-PFT vor. Die Studien DIRECT und HORIZON-PFT weisen jeweils ein hohes endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial auf (siehe Tabelle 25 in Abschnitt A3.3.2.1). Die Voraussetzungen, um aus einem adjustierten indirekten Vergleich Aussagen mit ausreichender Ergebnissicherheit zum Schaden ableiten zu können, sind damit nicht erfüllt.

Symptomatische atypische Femurfrakturen

Der Endpunkt symptomatische atypische Femurfrakturen wurde einzig in der Studie DIRECT erhoben. Für den Endpunkt symptomatische atypische Femurfrakturen liegen keine für den indirekten Vergleich geeigneten Ergebnisse vor, da nicht auf beiden Seiten des indirekten Vergleichs Daten vorliegen.

UEs des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs und SUEs)

Für das spezifische UE des Gastrointestinaltrakts (SOC) zeigt sich für UEs sowie SUEs im adjustierten indirekten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Ergänzende Sensitivitätsanalyse: Hinzunahme der Studien mit Patientinnen mit mittlerem Frakturrisiko

In den Studien MK0217-035 und MK0217-037 wurden einzig die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zu Nebenwirkungen erhoben. Für gastrointestinale UEs wurden Daten in den Studien berichtet. Für die UE-Erhebung wurde nicht die MedDRA-Codierung, sondern ein anderes Codiersystem verwendet. Die über dieses Codiersystem erfassten Ereignisse bilden die SOC gastrointestinale Erkrankungen (codiert nach MedDRA) nicht vollständig ab. Für die SOC gastrointestinale Erkrankungen codiert nach MedDRA liegen keine Ergebnisse vor. Die spezifischen UEs Osteonekrosen des Kiefers und symptomatische atypische Femurfrakturen wurden in den Studien MK0217-035 und MK0217-037 nicht erhoben.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird für die Endpunkte zu Nebenwirkungen die Anzahl der Patientinnen mit Ereignis herangezogen. Aus den Studie DIRECT, FREEDOM und HORIZON-PFT gehen für diese Endpunkte die zuvor beschriebenen Ergebnisse in die Sensitivitätsanalyse ein.

Die Alendronat-Studien MK0217-035 und MK0217-037 weisen jeweils geringe Fallzahlen und teilweise geringe Ereignishäufigkeiten im Vergleich zur Zoledronat-Studie HORIZON-PFT auf. Im Rahmen der metaanalytischen Zusammenfassung unter Annahme eines Modells mit zufälligen Effekten erhalten diese beiden Studien zum Teil ein unverhältnismäßig hohes Gewicht. Insgesamt führt dies zu einer sehr unpräzisen Schätzung auf der Bisphosphonat(e)-Kante. Damit ist die Sensitivitätsanalyse als nicht informativ anzusehen und für die Abwägung von Nutzen und Schaden von Denosumab gegenüber Zoledronat und Alendronat nicht verwertbar. Aussagen zum Nutzen und Schaden von Denosumab können lediglich gegenüber Zoledronat getroffen werden. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse werden nachfolgend jedoch ergänzend dargestellt.

Tabelle 36 zeigt die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs von Denosumab gegenüber Zoledronat und Alendronat für die Endpunkte zu Nebenwirkungen, die in den Studien MK0217-035 und MK0217-037 berichtet wurden (SUEs und Abbruch wegen UEs).

Tabelle 36: Ergebnisse der ergänzenden Sensitivitätsanalyse (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, indirekter Vergleich: Denosumab vs. Zoledronat und Alendronat

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Denosumab bzw. Zoledronat		Placebo		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen					
SUEs					
Denosumab vs. Placebo					
DIRECT ^a (2 Jahre)	475	66 (13,9)	481	68 (14,1)	k. A.
FREEDOM (3 Jahre)	3886	1004 (25,8)	3876	972 (25,1)	k. A.
Gesamt ^b					1,03 [0,95; 1,11]; 0,478
Zoledronat vs. Placebo					
HORIZON-PFT (3 Jahre)	3862	1126 (29,2)	3852	1158 (30,1)	k. A.
Alendronat vs. Placebo					
MK0217-035 (3 Jahre)	94	20 (21,3)	192	35 (18,2)	k. A.
MK0217-037 (3 Jahre)	102	7 (6,9)	205	34 (16,6)	k. A.
Gesamt ^c					0,84 [0,25; 2,88]; 0,608
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^d:					
Denosumab vs. Zoledronat und Alendronat					1,22 [0,69; 2,15]; 0,490
Abbruch wegen UEs					
Denosumab vs. Placebo					
DIRECT (2 Jahre)	475	23 (4,8)	481	31 (6,4)	k. A.
FREEDOM (3 Jahre)	3886	192 (4,9)	3876	202 (5,2)	k. A.
Gesamt ^b					0,92 [0,77; 1,10]; 0,378
Zoledronat vs. Placebo					
HORIZON-PFT (3 Jahre)	3862	209 (5,4)	3852	187 (4,9)	k. A.
Alendronat vs. Placebo					
MK0217-035 (3 Jahre)	94	5 (5,3)	192	13 (6,8)	k. A.
MK0217-037 (3 Jahre)	102	3 (2,9)	205	11 (5,4)	k. A.
Gesamt ^c					1,08 [0,75; 1,57]; 0,445
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^d:					
Denosumab vs. Zoledronat und Alendronat					0,85 [0,66; 1,09]; 0,198
a. In die Studie DIRECT wurden sowohl Frauen als auch Männer eingeschlossen. Daten liegen nur für die Gesamtpopulation vor. Da die relevante Teilpopulation (Frauen) über 80 % der Gesamtpopulation darstellt, werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen.					
b. eigene Berechnung: Metaanalyse mit festem Effekt (Methode nach Mantel-Haenszel)					
c. eigene Berechnung: Metaanalyse mit zufälligen Effekten (Methode nach Knapp-Hartung)					
d. eigene Berechnung; indirekter Vergleich nach Bucher [40]					
k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko;					
SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Zusammenfassung der Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Für die Endpunkte zu Nebenwirkungen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Denosumab im Vergleich zu Zoledronat.

A3.3.2.11 Metaanalysen

Im Rahmen des indirekten Vergleichs von Denosumab gegenüber Zoledronat (Hauptanalyse) bzw. gegenüber Zoledronat und Alendronat (Sensitivitätsanalyse) erfolgte auf der Kante Denosumab-Placebo für die in der Studie DIRECT und FREEDOM berichteten Ergebnisse – sofern in der vorliegenden Datensituation möglich – eine metaanalytische Zusammenfassung. Hierzu wurde ein Modell mit festem Effekt gewählt.

Zudem erfolgte im Rahmen der Sensitivitätsanalyse (Hinzunahme der Studien mit Patientinnen mit mittlerem Frakturrisiko) auf der Bisphosphonat(e)-Kante für die in der Studie HORIZON-PFT und den Schwesterstudien MK0217-035 und -037 berichteten Ergebnisse – sofern in der vorliegenden Datensituation möglich – eine metaanalytische Zusammenfassung. Da die Studie HORIZON-PFT und die Studien MK0217-035 sowie MK0217-037 keine ausreichend vergleichbaren Studiendesigns aufweisen, um für eine Metaanalyse ein Modell mit festem Effekt zugrunde legen zu können, wurde ein Modell mit zufälligem Effekt gewählt.

Diese Metaanalysen sind in den Abschnitten A3.3.2.2 bis A3.3.2.10 zu den jeweiligen patientenrelevanten Endpunkten dargestellt.

A3.3.2.12 Sensitivitätsanalysen

Die unter Hinzunahme der Studien MK0217-035 und MK0217-037 mit Patientinnen mit mittlerem Frakturrisiko durchgeführten Sensitivitätsanalysen sind – sofern in der vorliegenden Datensituation möglich – in den Abschnitten A3.3.2.2 bis A3.3.2.10 zu den jeweiligen patientenrelevanten Endpunkten dargestellt. Diese Sensitivitätsanalysen sind in Ergänzung zu den in Abschnitt A2.3.4 definierten Analysen zur Prüfung der Robustheit von Ergebnissen wegen methodischer Faktoren zu sehen. Weitere Sensitivitätsanalysen wurden nicht durchgeführt.

A3.3.2.13 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung war geplant, Ergebnisse hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren zu untersuchen (siehe hierzu die in Abschnitt A2.3.5 benannten Faktoren). Als weiteres relevantes Subgruppenmerkmal wird aus den verfügbaren Informationen das Merkmal Region ausgewählt.

In der Studie DIRECT liegen für keinen der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Endpunkte entsprechende Analysen zu Subgruppen und anderen Effektmodifikatoren vor. Für die Untersuchung von Subgruppenmerkmalen und anderen Effektmodifikatoren liegen nur in den Studien FREEDOM und HORIZON-PFT Analysen vor.

Das Subgruppenmerkmal Alter war in den Studien FREEDOM (60 bis 64 / 65 bis 69 / 70 bis 74 / ≥ 75 Jahre) und HORIZON-PFT (< 70 / 70 bis 74 / ≥ 75 Jahre) prädefiniert. Das ebenfalls prädefinierte Merkmal Abstammung war in der Studie FREEDOM in die Kategorien kaukasisch und nicht kaukasisch unterteilt, in der Studie HORIZON-PFT in kaukasisch, schwarz, japanisch, andere asiatische und pazifische Inselbewohner, hispanisch, und andere. Zusätzlich war in beiden Studien das Merkmal geografische Region prädefiniert als Westeuropa, Osteuropa, Nordamerika und Lateinamerika, wobei Australien und Neuseeland in der Studie FREEDOM zu Westeuropa, in der Studie HORIZON-PFT zu Nordamerika gruppiert wurde (Asien wurde einzig in der Studie HORIZON-PFT als Subgruppe betrachtet). Das relevante Subgruppenmerkmal Frakturen zu Studienbeginn wurde durch das Merkmal prävalente vertebrale Frakturen zu Studienbeginn (FREEDOM: ja / nein; HORIZON-PFT: Anzahl 0 / 1 / ≥ 2) sowie in der Studie FREEDOM durch das Merkmal Krankheitsgeschichte nicht vertebraler Frakturen im Alter von ≥ 55 Jahren (ja / nein) untersucht. Zum relevanten Subgruppenmerkmal BMD war in beiden Studien das Merkmal T-Wert des Oberschenkelhalses zu Studienbeginn ($\leq -2,5$ / $> -2,5$) prädefiniert. In der FREEDOM sollten zusätzlich das a priori definierte Merkmal BMD-T-Wert zu Studienbeginn der Lendenwirbelsäule ($< -3,1$ / $-3,1$ bis $< -2,6$ / $\geq -2,6$) sowie der Hüfte ($< -2,30$ / $-2,30$ bis $< -1,60$ / $\geq -1,60$) untersucht werden.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Ergebnisse zu relevanten Subgruppenmerkmalen für Endpunkte, zu denen ein indirekter Vergleich von Denosumab gegenüber Bisphosphonaten durchgeführt werden konnte, werden in der Studie HORIZON-PFT einzig zum Endpunkt Frakturen im Bereich der Hüfte, in der Studie FREEDOM zum Endpunkt Frakturen im Bereich der Hüfte und nicht vertebrale symptomatische Frakturen berichtet. In der vorliegenden Datenlage können daher einzig für den Endpunkt Frakturen im Bereich der Hüfte Subgruppenanalysen betrachtet werden.

Zudem liegen in der Studie FREEDOM von den in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachteten Effektmodifikatoren lediglich Angaben zu den Merkmalen Alter und BMD (T-Wert) am Oberschenkelhals vor. Somit kann nur für diese 2 Merkmale untersucht werden, ob sich im indirekten Vergleich eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und dem Subgruppenmerkmal (p-Wert $< 0,05$) zeigt.

Für das Merkmal BMD (T-Wert) des Oberschenkelhalses zeigt sich keine solche Effektmodifikation. Für das Merkmal Alter wurden die in den Studien unterschiedlich gruppierten Alterssubgruppen zunächst zu den Kategorien < 75 und ≥ 75 Jahre zusammengefasst. Hierbei zeigt sich für das Merkmal Alter im indirekten Vergleich von Denosumab vs. Zoledronat eine statistisch signifikante Interaktion, die Effekte in den jeweiligen Subgruppen sind jedoch nicht statistisch signifikant.

Ergänzende Sensitivitätsanalyse: Hinzunahme der Studien mit Patientinnen mit mittlerem Frakturrisiko

In den Studien MK0217-035 und MK0217-037 wurden Subgruppenanalysen zu den relevanten Merkmalen Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre), Abstammung (kaukasisch / nicht kaukasisch), BMD der Lendenwirbelsäule zu Studienbeginn (Lunar [\leq Median / $>$ Median] / Hologic bzw. Norland [\leq Median / $>$ Median]), prävalente vertebrale Frakturen zu Studienbeginn (ja / nein) zwar geplant. Ergebnisse zu den für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkten werden jedoch nicht berichtet. Aufgrund der Datenlage ist für die Sensitivitätsanalyse (Hinzunahme der Studien mit Patientinnen mit mittlerem Frakturrisiko) die Untersuchung potenzieller Effektmodifikatoren nicht möglich.

Insgesamt liegen für den in der vorliegenden Nutzenbewertung untersuchten Vergleich von Denosumab vs. Bisphosphonate keine Effektmodifikationen vor.

A3.3.3 Zusammenfassung der Beleglage

Die folgende Tabelle 37 zeigt die Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte für den Vergleich von Denosumab gegenüber Bisphosphonaten.

Tabelle 37: Vergleich Denosumab vs. Bisphosphonate, Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte

	Gesamtmortalität	Frakturen				Schmerzen	Funktionseinschränkung	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	Osteonekrosen des Kiefers	Symptomatische atypische Femurfrakturen	UEs des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs und SUEs)	
		Frakturen im Bereich der Hüfte	Distale Radiusfrakturen ^a	Symptomatische Wirbelkörperfrakturen	Nicht-vertebrale symptomatische Frakturen								UEs	SUEs
Denosumab vs. Zoledronat^b	↔	↔	↔	↔	↔	- ^c	- ^c	- ^d	↔	↔	- ^c	- ^e	↔	↔

a. Es wurden die beiden möglichen Operationalisierungen „Unterarmfrakturen“ und „Handgelenksfrakturen“ betrachtet (siehe Tabelle 30).

b. In der vorliegenden Datenlage sind Aussagen zum Nutzen bzw. Schaden für Denosumab einzig gegenüber Zoledronat möglich (siehe Ausführungen im Text).

c. Voraussetzungen, um aus einem adjustierten indirekten Vergleich Aussagen mit ausreichender Ergebnissicherheit zum Nutzen oder Schaden ableiten zu können, nicht erfüllt

d. In den Studien wurden unterschiedliche Instrumente zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingesetzt (FREEDOM: OPAQ-SV; HORIZON-PFT: Mini-OQLQ). Die Struktur der Instrumente (Art und Auswertung der erhobenen Domänen) war nicht hinreichend vergleichbar. Daher ist kein indirekter Vergleich möglich. Eine Prüfung der Validität der einzelnen Instrumente wurde daher nicht durchgeführt.

e. Für diesen Endpunkt liegen keine für den indirekten Vergleich geeigneten Ergebnisse vor, da nicht auf beiden Seiten des indirekten Vergleichs Daten vorliegen.

↔: kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden von Denosumab gegenüber Zoledronat

-: keine für den indirekten Vergleich verwertbaren Daten berichtet

Mini-OQLQ: Mini Osteoporosis Quality of Life Questionnaire; OPAQ-SV: Osteoporosis Assessment Questionnaire Short Version; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Zusammenfassende Bewertung der Beleglage

Für den Vergleich von Denosumab gegenüber Zoledronat (Hauptanalyse) ergibt sich für alle Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden.

Für den Vergleich von Denosumab mit Bisphosphonaten können Aussagen zur Beleglage einzig für den Vergleich von Denosumab mit Zoledronat auf Basis von Studien mit Patientinnen mit hohem Frakturrisiko getroffen werden. Dies ist zum einen darin begründet, dass nicht für alle Bisphosphonate Studien zum Vergleich mit Denosumab vorlagen. Die mittels einer Sensitivitätsanalyse zusätzlich herangezogenen Alendronat-Studien (mit Patientinnen mit mittlerem Frakturrisiko) führten wegen ihres unverhältnismäßig hohen Gewichts (trotz geringer

Fallzahlen und teilweise geringer Ereignishäufigkeiten) in den Metaanalysen auf der Bisphosphonat(e)-Kante zu einer sehr unpräzisen Schätzung. Damit war die Sensitivitätsanalyse als nicht informativ anzusehen. Zum anderen lagen auch für den Vergleich der Bisphosphonate untereinander (siehe Abschnitt A3.5.3) nicht zu allen Bisphosphonaten relevante Studien vor, sondern lediglich für den Vergleich von Alendronat mit Ibandronat, die auf geringen Fallzahlen beruhten. Insgesamt stellen die vorliegenden Daten die gemeinsame Betrachtung der Bisphosphonate zwar nicht infrage, sie sind jedoch nicht ausreichend, um die Wirkstoffe der Bisphosphonate als Gruppe zu betrachten.

Insgesamt ergibt sich endpunktübergreifend kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden von Denosumab gegenüber Zoledronat.

A3.4 Vergleich Teriparatid vs. Risedronat

In der vorliegenden Datensituation besteht der Studienpool zur Untersuchung von Teriparatid gegenüber Risedronat aus 1 Studie (Studie VERO) mit Patientinnen mit hohem Frakturrisiko (siehe Tabelle 19 in Abschnitt A3.2), für die grundsätzlich Daten für einen Vergleich von Teriparatid gegenüber Risedronat zur Verfügung stehen.

Dadurch, dass kein Anschluss an ein Netzwerk besteht und für die Darstellung der Ergebnisse zum Vergleich von Teriparatid gegenüber Risedronat alle Studien vorliegen, spielt die Unvollständigkeit der Herstellerunterlagen für Risedronat (siehe Abschnitt A3.1.1.3) hier keine Rolle. Für den direkten Vergleich von Teriparatid gegenüber Risedronat waren die Herstellerunterlagen vollständig.

A3.4.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

A3.4.1.1 Studiendesign und Studienpopulation

In der vorliegenden Datensituation besteht der Studienpool zur Untersuchung der Therapie mit Teriparatid im Vergleich zu Risedronat aus der Studie VERO mit Patientinnen mit hohem Frakturrisiko.

Studiendesign

In Tabelle 59 und Tabelle 60 in Kapitel A9 sind die Angaben zum Studiendesign der Studie VERO dargestellt (Charakterisierung der eingeschlossenen Studien und Interventionen), die zur Untersuchung von Teriparatid gegenüber Risedronat eingeschlossen wurde.

Die Studie VERO ist eine doppelblinde, multizentrische RCT. Die Behandlungsdauer der Studie beträgt 2 Jahre, der Studienbeginn lag im Jahr 2012.

Die Studie VERO untersucht die Intervention Teriparatid gegenüber Risedronat. In die Studie wurden insgesamt 1360 Patientinnen eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Teriparatid (20 µg/Tag) oder Risedronat (35 mg/Woche) zugeteilt.

Als primärer Endpunkt wurden in der Studie Wirbelsäulenfrakturen untersucht. Sekundäre patientenrelevante Endpunkte, die in der Studie erhoben wurden, waren Schmerzen und Nebenwirkungen.

Studienpopulation

In Tabelle 61 in Abschnitt A9.3 sind die wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien für Patientinnen, in Tabelle 62 bis Tabelle 69 in Abschnitt A9.4 das untersuchte Patientinnenkollektiv der eingeschlossenen Studie VERO dargestellt.

Das mittlere Alter der Patientinnen lag in der Studie VERO bei etwa 73 Jahren. Fast alle Patientinnen waren kaukasischer Abstammung.

Über 90 % der Patientinnen hatten bestehende Frakturen. Insgesamt wies jeweils etwa ein Viertel der Patientinnen 1 bzw. 2 bestehende Frakturen auf. Bei jeweils etwa 16 % der Patientinnen lagen 3 oder ≥ 5 , bei etwa 10 % der Patientinnen 4 bestehende Frakturen vor. Etwa 86 % der Patientinnen wiesen Wirbelkörperfrakturen auf, bei etwa 43 % der Patientinnen lagen Nicht-Wirbelkörperfrakturen vor. Zu weiteren Frakturrisikofaktoren liegen einzig zum Körpergewicht, zu Körpergröße und BMI Daten vor. So wogen die Patientinnen im Mittel 65 kg bei einer mittleren Körpergröße von 155 cm und einem BMI von ca. 27 kg/m². Angaben z. B. zur Familienanamnese hinsichtlich Osteoporose oder der Zeit, seit der sich die Patientinnen in der Postmenopause befinden, werden nicht berichtet.

Die mittlere BMD (T-Wert) am Schenkelhals sowie an der Lendenwirbelsäule lag bei den in die Studie VERO eingeschlossenen Patientinnen jeweils bei $-2,3$.

Nahezu 60 % der Patientinnen waren mit Bisphosphonaten, jeweils ≤ 4 % der Patientinnen waren mit Denosumab, SERM oder Hormonen vorbehandelt. Im Mittel war die Vorbehandlung über 4,5 Jahre erfolgt.

Etwa ein Viertel der Patientinnen in der Studie VERO brach die Studie vorzeitig ab.

A3.4.1.2 Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials

Die Einschätzung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials ist in der folgenden Tabelle 38 dargestellt.

Tabelle 38: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (direkter Vergleich: Teriparatid vs. Risedronat)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial
			Patientin	Behandelnde Personen			
VERO	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie VERO als niedrig eingestuft.

Die Angaben zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene werden im nachfolgenden Abschnitt A3.4.2.1 präsentiert.

A3.4.2 Patientenrelevante Endpunkte

Tabelle 39 zeigt, für welche patientenrelevanten Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 39: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte (direkter Vergleich: Teriparatid vs. Risedronat)

Studie	Endpunkte													
	Gesamt mortalität	Frakturen ^a				Schmerzen	Funktionseinschränkung	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	Osteonekrosen des Kiefers	Symptomatische atypische Femurfrakturen	UEs des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs und SUEs)	
		Frakturen im Bereich der Hüfte	Distale Radiusfrakturen	Symptomatische Wirbelkörperfrakturen	Nicht vertebrale symptomatische Frakturen									
VERO	●	●	●	●	●	–	–	●	●	●	●	●		

a. Endpunkte zu Frakturen werden dann für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen, wenn sie in adäquater Operationalisierung als Wirksamkeitsendpunkt erhoben wurden.
 ●: Endpunkt wurde erhoben.
 –: Endpunkt wurde nicht erhoben.

SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

In der Studie VERO wurden alle patientenrelevanten Endpunkte mit Ausnahme des Endpunkts Funktionseinschränkung und gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben.

Berücksichtigte Zeitpunkte

Für die Studie VERO wurden Ergebnisse zum Zeitpunkt nach 2 Jahren berichtet. Diese werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

A3.4.2.1 Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial

Tabelle 40 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 40: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial (direkter Vergleich: Teriparatid vs. Risedronat)

Studie	Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial													
		Frakturen ^a							Funktionseinschränkung	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	Osteonekrosen des Kiefers	Symptomatische atypische Femurfrakturen	UEs des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs und SUEs)
Gesamtmortalität	Frakturen im Bereich der Hüfte	Distale Radiusfrakturen	Symptomatische Wirbelkörperfrakturen	Nicht vertebrale symptomatische Frakturen	Schmerzen										
VERO	N	H ^b	H ^b	H ^b	H ^b	H ^b	H ^c	- ^d	- ^d	H ^b	H ^b	H ^b	H ^b	H ^b	

a. Endpunkte zu Frakturen werden dann für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen, wenn sie in adäquater Operationalisierung als Wirksamkeitsendpunkt erhoben wurden.
b. hoher Anteil an Studienabbrecherinnen (25 % [Teriparatid] vs. 24 % [Risedronat])
c. hohe Anteile von Patientinnen (mindestens 27 % [Teriparatid] vs. 24 % [Risedronat], darunter auch Studienabbrecherinnen), die nicht vollständig in der Analyse berücksichtigt wurden
d. Endpunkt wurde nicht erhoben.

H: hoch; N: niedrig; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Für alle in der Studie VERO berichteten Endpunkte wird das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet. Dies ist für alle Endpunkte durch den hohen Anteil an Studienabbrecherinnen begründet. Beim Endpunkt Schmerz sind zusätzlich weitere Patientinnen nicht vollständig in der Analyse berücksichtigt. Die Endpunkte Funktionseinschränkung und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie VERO nicht erhoben.

Somit können aus den vorhandenen Daten basierend auf 1 Studie für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte für einen höheren oder geringeren Nutzen bzw. Schaden abgeleitet werden.

A3.4.2.2 Gesamtmortalität

Ergebnisse zu Mortalität

Die Studie VERO war nicht auf die Erfassung der Gesamtmortalität ausgerichtet. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die berichteten Todesfälle herangezogen, die in der Studie im Rahmen der UEs, die zum Tod führten, erhoben wurden. Diese Operationalisierung erfasst gegebenenfalls nicht alle Todesfälle; aus den Angaben des Patientenflusses ist erkennbar, dass die Anzahl der Verstorbenen nur geringfügig abweicht. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird für diesen Endpunkt die Anzahl der Patientinnen mit Ereignis herangezogen.

Tabelle 41 zeigt die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtmortalität.

Tabelle 41: Ergebnisse (Mortalität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Teriparatid vs. Risedronat

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Teriparatid		Risedronat		Teriparatid vs. Risedronat RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
VERO (2 Jahre)					
Mortalität					
Gesamtmortalität	680	15 (2,2)	680	7 (1,0)	2,14 [0,88; 5,22]; 0,097
a. eigene Berechnungen von Effekt und KI (asymptotisch); p-Wert mittels unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach [231])					
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko					

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen von Teriparatid im Vergleich zu Risedronat.

A3.4.2.3 Frakturen im Bereich der Hüfte

Ergebnisse zu Frakturen im Bereich der Hüfte

In der Studie VERO wurden Frakturen im Bereich der Hüfte als Einzelkomponente der major nicht vertebrale Frakturen erfasst. Laut Studienbericht sollten für den Endpunkt major nicht vertebrale Frakturen die Inzidenz und die Zeit bis zum 1. Auftreten untersucht werden. Für die Einzelkomponente Frakturen im Bereich der Hüfte liegen jedoch nur Daten zur Anzahl der Patientinnen mit Ereignis vor. Diese werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Tabelle 42 zeigt die Ergebnisse zum Endpunkt Frakturen im Bereich der Hüfte.

Tabelle 42: Ergebnisse (Morbidity – Frakturen im Bereich der Hüfte, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Teriparatid vs. Risedronat

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Teriparatid		Risedronat		Teriparatid vs. Risedronat
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
VERO (2 Jahre)					
Morbidity					
Frakturen im Bereich der Hüfte	680	2 (0,3)	680	5 (0,7)	0,40 [0,08; 2,05] ^b ; 0,290
a. eigene Berechnungen von Effekt und KI (asymptotisch); p-Wert mittels unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach [231])					
b. Das 95 %-Konfidenzintervall für den relativen Effekt ist so unpräzise, dass weder eine Halbierung noch eine Verdopplung des Effekts ausgeschlossen werden kann.					
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko					

Für den Endpunkt Frakturen im Bereich der Hüfte zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen von Teriparatid im Vergleich zu Risedronat.

A3.4.2.4 Distale Radiusfrakturen

Ergebnisse zu distalen Radiusfrakturen

In der Studie VERO wurden Radiusfrakturen als Einzelkomponente der major nicht vertebralem Frakturen berichtet. Laut Studienbericht sollten für den Endpunkt major nicht vertebralem Frakturen die Inzidenz und die Zeit bis zum 1. Auftreten untersucht werden. Für die Einzelkomponente Radiusfrakturen liegen jedoch nur Daten zur Anzahl der Patientinnen mit Ereignis vor. Diese werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Tabelle 43 zeigt die Ergebnisse zum Endpunkt distale Radiusfrakturen.

Tabelle 43: Ergebnisse (Morbidity – distale Radiusfrakturen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Teriparatid vs. Risedronat

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Teriparatid		Risedronat		Teriparatid vs. Risedronat
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
VERO (2 Jahre)					
Morbidity					
distale Radiusfrakturen ^b	680	6 (0,9)	680	10 (1,5)	0,60 [0,22; 1,64]; 0,331
a. eigene Berechnungen von Effekt und KI (asymptotisch); p-Wert mittels unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach [231])					
b. im Studienbericht als Radiusfrakturen bezeichnet, nähere Definition unklar					
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko					

Für den Endpunkt distale Radiusfrakturen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen von Teriparatid im Vergleich zu Risedronat.

A3.4.2.5 Symptomatische Wirbelkörperfrakturen

Ergebnisse zu symptomatischen Wirbelkörperfrakturen

In der Studie VERO wurde der Endpunkt symptomatische Wirbelkörperfrakturen als klinische vertebrale Frakturen erhoben. Dabei mussten Zeichen und Symptome vorliegen, die stark auf eine vertebrale Fraktur hindeuten (z. B. akut einsetzende schwere Rückenschmerzen; Schmerzen bei wenig oder keiner Belastung; Schmerzen lokalisiert an spezifischen Wirbeln und assoziiert mit eingeschränkter Rückenmobilität; Schmerzen, die bei Bettruhe gelindert werden), die als neue oder verschlechterte radiografische vertebrale Fraktur im Röntgenbild bestätigt wurde.

In der Studie VERO wurden zum Endpunkt symptomatische Wirbelkörperfrakturen Ereigniszeitanalysen berichtet. Diese Analysen werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Tabelle 44 zeigt die Ergebnisse zum Endpunkt symptomatische Wirbelkörperfrakturen. Die Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt symptomatische Wirbelkörperfrakturen aus der Studie VERO befinden sich in Abschnitt A11.2.1.

Tabelle 44: Ergebnisse (Morbidity – symptomatische Wirbelkörperfrakturen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Teriparatid vs. Risedronat

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Teriparatid		Risedronat		Teriparatid vs. Risedronat HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
VERO (2 Jahre)					
Morbidity					
symptomatische Wirbelkörperfrakturen	680	n. e. 7 (1,0 ^b)	680	n. e. 24 (3,5 ^b)	0,284 [0,14; 0,58]; 0,002
a. HR und KI: Log-Rank-Teststatistik; p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert für vorherige symptomatische Wirbelkörperfrakturen und Bisphosphonateinnahme					
b. eigene Berechnung					
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie					

Für den Endpunkt symptomatische Wirbelkörperfrakturen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Teriparatid im Vergleich zu Risedronat. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen von Teriparatid im Vergleich zu Risedronat.

A3.4.2.6 Nicht vertebrale symptomatische Frakturen

Ergebnisse zu nicht vertebrale symptomatischen Frakturen

Entsprechend den Angaben im Berichtsplan sollte in der vorliegenden Nutzenbewertung ein weiterer Fraktarendpunkt betrachtet werden, der symptomatische Frakturen enthält ausgenommen der Frakturen im Bereich der Hüfte, der distalen Radiusfrakturen und der symptomatischen Wirbelkörperfrakturen, die separat als patientenrelevante Endpunkte betrachtet werden. In der Studie VERO lag ein so definierter Endpunkt allerdings nicht vor. Vielmehr wurden nicht vertebrale Frakturen in der Studie als Endpunkt erhoben, bei denen davon auszugehen ist, dass sie symptomatisch sind. Daher werden – wie in Abschnitt A1.2 beschrieben – Daten zum Endpunkt nicht vertebrale symptomatische Frakturen in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt.

Der Endpunkt war in der Studie VERO definiert als nicht vertebrale Frakturen. Hierin gingen auch Frakturen im Bereich der Hüfte und distale Radiusfrakturen ein. Ausgenommen waren pathologische Frakturen sowie Frakturen des Schädels, im Gesicht, der Finger, der Mittelhandknochen und der Zehen. Nicht vertebrale Frakturen wurden in der Studie VERO durch die Prüffärztin bzw. den Prüffarzt mittels Radiologie oder Operationsbericht bestätigt.

In der Studie VERO wurden zum kombinierten Endpunkt nicht vertebrale symptomatische Frakturen Ereigniszeitanalysen berichtet. Diese Analysen werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Für die Einzelkomponenten des Endpunkts wird in der Studie VERO kein Hazard Ratio (HR) berichtet, daher wird hier abweichend das relative Risiko (RR) dargestellt.

Tabelle 45 zeigt die Ergebnisse zum Endpunkt nicht vertebrale symptomatische Frakturen. Die Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt nicht vertebrale symptomatische Frakturen aus der Studie VERO befinden sich in Abschnitt A11.2.2.

Tabelle 45: Ergebnisse (Morbidity – nicht vertebrale symptomatische Frakturen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Teriparatid vs. Risedronat (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Teriparatid		Risedronat		Teriparatid vs. Risedronat
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
VERO (2 Jahre)					
Morbidity					
nicht vertebrale symptomatische Frakturen ^b	680	n. e. 25 (3,7)	680	n. e. 38 (5,6)	0,66 [0,39; 1,10]; 0,099
Frakturen im Bereich der Hüfte	680	n. e. 2 (0,3)	680	n. e. 5 (0,7)	RR: 0,40 [0,08; 2,05]; 0,290 ^c
Oberschenkelfrakturen	680	n. e. 2 (0,3)	680	n. e. 5 (0,7)	RR: 0,40 [0,08; 2,05]; 0,290 ^c
Kniescheibenfrakturen	680	n. e. 0 (0)	680	n. e. 0 (0)	–
Schienbeinfrakturen	680	n. e. 1 (0,1)	680	n. e. 2 (0,3)	RR: 0,50 [0,05; 5,50]; 0,683 ^c
Wadenbeinfrakturen	680	n. e. 1 (0,1)	680	n. e. 4 (0,6)	RR: 0,25 [0,03; 2,23]; 0,248 ^c
Fersenbeinfrakturen	680	n. e. 0 (0)	680	n. e. 1 (0,1)	RR: 0,33 [0,01; 8,17]; 0,530 ^c
Beckenfrakturen	680	n. e. 0 (0)	680	n. e. 4 (0,6)	RR: 0,11 [0,01; 2,06]; 0,048 ^{c, d}
Oberarmfrakturen	680	n. e. 4 (0,6)	680	n. e. 2 (0,3)	RR: 2,00 [0,37; 10,88]; 0,533 ^c
Radiusfrakturen	680	n. e. 6 (0,9)	680	n. e. 10 (1,5)	RR: 0,60 [0,22; 1,64]; 0,331 ^c
Ellenfrakturen	680	n. e. 0 (0)	680	n. e. 5 (0,7)	RR: 0,09 [0,01; 1,64]; 0,026 ^{c, d}
Handwurzelknochen- frakturen	680	n. e. 2 (0,3)	680	n. e. 1 (0,1)	RR: 2,00 [0,18; 22,00]; 0,683 ^c
Schlüsselbeinfrakturen	680	n. e. 0 (0)	680	n. e. 0 (0)	–
Schulterblattfrakturen	680	n. e. 0 (0)	680	n. e. 0 (0)	–
Brustbeinfrakturen	680	n. e. 0 (0)	680	n. e. 1 (0,1)	RR: 0,33 [0,01; 8,17]; 0,530 ^c
Rippenfrakturen	680	n. e. 4 (0,6)	680	n. e. 4 (0,6)	RR: 1,00 [0,25; 3,98]; > 0,999 ^c
Kreuzbeinfrakturen	680	n. e. 0 (0)	680	n. e. 1 (0,1)	RR: 0,33 [0,01; 8,17]; 0,530 ^c

Tabelle 45: Ergebnisse (Morbidity – nicht vertebrale symptomatische Frakturen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Teriparatid vs. Risedronat (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Teriparatid		Risedronat		Teriparatid vs. Risedronat HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Steißbeinfrakturen	680	n. e. 0 (0)	680	n. e. 0 (0)	–
Andere	680	n. e. 5 (0,7)	680	n. e. 3 (0,4)	RR: 1,67 [0,40; 6,95]; 0,533 ^c

a. HR und KI: Log-Rank-Teststatistik; p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert für vorherige symptomatische Wirbelkörperfrakturen und Bisphosphonateinnahme

b. Der kombinierte Endpunkt „nicht vertebrale symptomatische Frakturen“ beinhaltet nicht vertebrale Frakturen der folgenden Lokalisationen: Schlüsselbein, Schulterblatt, Rippen, Brustbein, Kreuzbein, Steißbein, Oberarm, Radius, Elle, Handwurzelknochen, Becken, Hüfte, Oberschenkel, Kniescheibe, Schienbein, Wadenbein, Knöchel, Fersenbein, Fußwurzelknochen und Mittelfußknochen; ausgenommen sind pathologische Frakturen, Frakturen des Schädels, im Gesicht, der Finger, Mittelhandknochen und Zehen.

c. eigene Berechnungen von Effekt und KI (asymptotisch) (im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm mit Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen); p-Wert mittels unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach [231])

d. Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko

Für den kombinierten Endpunkt nicht vertebrale symptomatische Frakturen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen von Teriparatid im Vergleich zu Risedronat.

A3.4.2.7 Schmerzen

Ergebnisse zu Schmerzen

Der Endpunkt Schmerzen wurde in der Studie VERO als Rückenschmerzen, gemessen über eine numerische Skala (Numerical Rating Scale [NRS]) von 0 (kein Rückenschmerz) bis 10 (schlimmster vorstellbarer Rückenschmerz), erhoben. In der Studie VERO wurden für diesen Endpunkt Auswertungen zur mittleren Änderung im Vergleich zu Studienbeginn berichtet. Diese werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Tabelle 46 zeigt die Ergebnisse zum Endpunkt Schmerzen.

Tabelle 46: Ergebnisse (Morbidity – Schmerzen, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Teriparatid vs. Risedronat

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Teriparatid			Risedronat			Teriparatid vs. Risedronat MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW ^b (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW ^b (SD)	
VERO							
Morbidity							
Rückenschmerzen (NRS) ^c	642	4,5 (2,90)	3,71 (0,08)	648	4,5 (2,91)	3,79 (0,08)	-0,08 [-0,30; 0,14]; 0,478
<p>a. Anzahl der Patientinnen, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. MMRM mit Visite, Behandlung, vorherige symptomatische Wirbelkörperfrakturen, vorherige Bisphosphonateinnahme, Alter und jeweiliger Ausgangswert sowie Interaktion zwischen Visite und Behandlung als Kovariaten</p> <p>c. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten eine Besserung der Rückenschmerzen; negative Effekte (Teriparatid minus Risedronat) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Teriparatid).</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; NRS: Numerical Rating Scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p>							

Für den Endpunkt Schmerzen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen von Teriparatid im Vergleich zu Risedronat.

A3.4.2.8 Funktionseinschränkung

Ergebnisse zu Funktionseinschränkung

Der Endpunkt Funktionseinschränkung wurde in der Studie VERO nicht erhoben. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen von Teriparatid im Vergleich zu Risedronat.

A3.4.2.9 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie VERO nicht erhoben. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen von Teriparatid im Vergleich zu Risedronat.

A3.4.2.10 Nebenwirkungen

Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Für die Bewertung der Nebenwirkungen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung SUEs und Abbruch wegen UEs herangezogen. Die Gesamtrate der UEs wird im vorliegenden Bericht ergänzend dargestellt. Die patientenrelevanten spezifischen Nebenwirkungen wurden anhand

von Osteonekrosen des Kiefers, symptomatischen atypischen Femurfrakturen und UEs des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs und SUEs) untersucht. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird für die Endpunkte zu Nebenwirkungen die Anzahl der Patientinnen mit Ereignis herangezogen.

Tabelle 47 zeigt die Ergebnisse zu den Endpunkten zu den Nebenwirkungen.

Tabelle 47: Ergebnisse (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Teriparatid vs. Risedronat

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Teriparatid		Risedronat		Teriparatid vs. Risedronat RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
VERO (2 Jahre)					
Nebenwirkungen					
SUEs	680	137 (20,1)	680	115 (16,9)	1,19 [0,95; 1,49]; 0,129
Abbruch wegen UEs	680	67 (9,9)	680	48 (7,1)	1,40 [0,98; 1,99]; 0,070
Osteonekrosen des Kiefers	680	0 (0)	680	0 (0)	–
symptomatische atypische Femurfrakturen	680	0 (0)	680	0 (0)	–
UEs des Gastrointestinaltrakts					
SOC, UEs	680	145 (21,3)	680	115 (16,9)	1,26 [1,01; 1,57]; 0,040
SOC, SUEs	680	13 (1,9)	680	9 (1,3)	1,44 [0,62; 3,36]; 0,530
a. eigene Berechnungen von Effekt und KI (asymptotisch); p-Wert mittels unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach [231])					
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

SUEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Teriparatid im Vergleich zu Risedronat.

Osteonekrosen des Kiefers

Für den Endpunkt Osteonekrosen des Kiefers traten in beiden Behandlungsarmen keine Ereignisse auf. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Teriparatid im Vergleich zu Risedronat.

Symptomatische atypische Femurfrakturen

Für den Endpunkt symptomatische atypische Femurfrakturen traten in beiden Behandlungsarmen keine Ereignisse auf. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Teriparatid im Vergleich zu Risedronat.

UEs des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs und SUEs)

Für das spezifische UE des Gastrointestinaltrakts (SOC) zeigt sich für UEs ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Teriparatid gegenüber Risedronat. Daraus ergibt sich für Teriparatid ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden gegenüber Risedronat.

Für SUEs des Gastrointestinaltrakts zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Teriparatid im Vergleich zu Risedronat.

A3.4.2.11 Metaanalysen

Es wurden keine Metaanalysen durchgeführt.

A3.4.2.12 Sensitivitätsanalysen

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

A3.4.2.13 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung war geplant, Ergebnisse hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren zu untersuchen (siehe hierzu die in Abschnitt A2.3.5 benannten Faktoren). Als weiteres relevantes Subgruppenmerkmal wird aus den verfügbaren Informationen das Merkmal Region ausgewählt.

Für den Vergleich von Teriparatid vs. Risedronat werden aus der eingeschlossenen Studie VERO die prädefinierten Subgruppenmerkmale Abstammung (kaukasisch / andere Abstammung), niedrigster T-Wert [Gruppe] zu Studienbeginn ($< -2,5 / \geq -2,5$) sowie Frakturen zu Studienbeginn (Vorgeschichte aktueller klinischer vertebraler Frakturen [ja / nein], prävalente vertebrale Frakturen [1 / 2 / 3 / > 3], prävalente major nicht vertebrale Frakturen [ja / nein]) betrachtet. Auch das Subgruppenmerkmal Alter wurde in der Studie VERO untersucht. Dabei wurden die betrachteten Alterskategorien (Terzile) entsprechend der Studienberichtsauswertung zu den Patientencharakteristika ausgewählt. Dieses Vorgehen ist für die Nutzenbewertung prinzipiell nicht geeignet. Die resultierenden Alterskategorien ($< 68,7 / 68,7 \text{ bis } < 76,8 / \geq 76,8$) werden jedoch als hinreichend vergleichbar zu den relevanten Alterskategorien ($< 70 / 70 \text{ bis } 74 / \geq 70$ Jahre) eingestuft und in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Für die Studie VERO lagen Analysen zu Subgruppenmerkmalen und anderen Effektmodifikatoren vor, jedoch einzig zum in der vorliegenden Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkt nicht vertebrale symptomatische Frakturen. Für diesen Endpunkt

zeigt sich keine statistisch signifikante Interaktion. Ergebnisse zu anderen patientenrelevanten Endpunkten, einschließlich Nebenwirkungsendpunkte, werden in der Studie VERO nicht berichtet. Für diese Endpunkte war es daher nicht möglich zu untersuchen, ob eine Effektmodifikation vorliegt.

A3.4.3 Zusammenfassung der Beleglage

Die folgende Tabelle 48 zeigt die Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte für den Vergleich von Teriparatid mit Risedronat.

Tabelle 48: Vergleich Teriparatid vs. Risedronat, Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte

	Gesamtmortalität	Frakturen				Schmerzen	Funktionseinschränkung	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	Osteonekrosen des Kiefers	Symptomatische atypische Femurfrakturen	UEs des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs und SUEs)	
		Frakturen im Bereich der Hüfte	Distale Radiusfrakturen	Symptomatische Wirbelkörperfrakturen	Nicht vertebrale symptomatische Frakturen								UEs	SUEs
Teriparatid vs. Risedronat	↔	(↔)	↔	↗	↔	' ^a	' ^a	↔	↔	↔	↔	↘	↔	
<p>a. Endpunkt wurde nicht erhoben. ↗: Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen von Teriparatid gegenüber Risedronat ↘: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Teriparatid gegenüber Risedronat ↔: kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden von Teriparatid gegenüber Risedronat (↔): kein Anhaltspunkt; das 95 %-Konfidenzintervall für den relativen Effekt ist so unpräzise, dass weder eine Halbierung noch eine Verdopplung des Effekts ausgeschlossen werden kann -: keine Daten berichtet SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>														

Zusammenfassende Bewertung der Beleglage

Insgesamt steht dem positiven Effekt für Teriparatid gegenüber Risedronat im Endpunkt symptomatische Wirbelkörperfrakturen somit ein negativer Effekt für Teriparatid gegenüber Risedronat im Endpunkt UEs des Gastrointestinaltrakts gegenüber. In Anbetracht der Tatsache, dass sich im Endpunkt symptomatische Wirbelkörperfrakturen ein großer Effekt zum Vorteil von Teriparatid zeigt (obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls: 0,58), während der Nachteil im Endpunkt UEs des Gastrointestinaltrakts geringfügig ist (95 %-Konfidenzintervall:

[1,01; 1,57]) und sich nicht bei den SUEs des Gastrointestinaltrakts zeigt, wird in einer endpunktübergreifenden Gesamtabwägung ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen von Teriparatid gegenüber Risedronat abgeleitet.

A3.5 Bisphosphonate im Vergleich untereinander

In der vorliegenden Datensituation besteht der Studienpool zur Untersuchung von Bisphosphonaten im Vergleich untereinander aus 6 Studien mit Patientinnen mit niedrigem bzw. mittlerem Frakturrisiko (siehe Tabelle 19 in Abschnitt A3.2), für die grundsätzlich Daten für einen Vergleich von Bisphosphonaten untereinander zur Verfügung stehen.

Aus 4 Studien mit Patientinnen mit niedrigem Frakturrisiko ergibt sich die Möglichkeit eines adjustierten indirekten Vergleichs der Bisphosphonate Alendronat (Studien MK0217-037, -041, -063) vs. Zoledronat (Studie Bai 2013) über den Brückenkomparator Placebo. Der adjustierte indirekte Vergleich wird jedoch aufgrund der Datenverfügbarkeit in den Studien nicht durchgeführt. Dies ist darin begründet, dass einzig der Endpunkt SUEs auf beiden Kanten des Vergleichs erhoben wurde (siehe Tabelle 71 in Kapitel A10). In der Studie Bai 2013 (einzige Studie auf der Kante Zoledronat-Placebo) wurden keine für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Endpunkte zum Nutzen erhoben bzw. es liegen keine verwertbaren Daten vor. Somit ist eine Abwägung von Nutzen und Schaden nicht möglich. Darüber hinaus wurde der Endpunkt SUEs innerhalb der Sensitivitätsanalyse im Vergleich Denosumab gegenüber Bisphosphonaten bereits für die Bisphosphonate Zoledronat und Alendronat betrachtet (siehe Tabelle 36 in Abschnitt A3.3.2.10). Es wird nicht davon ausgegangen, dass die Daten eines indirekten Vergleichs der Studien MK0217-037, -041, -063 und Bai 2013 dieses Ergebnis zu SUEs infrage stellen. Die Studien Bai 2013, MK0217-037, MK0217-041 und MK0217-063 werden daher für den Vergleich von Bisphosphonaten untereinander nachfolgend nicht weiter betrachtet.

Informationen zur Charakterisierung dieser Studien und Interventionen, zur Beschreibung der Populationen gemäß Studienplanung sowie zur Charakterisierung der Studienpopulationen finden sich in Tabelle 59 bis Tabelle 69 in Kapitel A10.

Aus den 2 Studien Guanabens 2013 (Alendronat vs. Ibandronat) und TRIO (Alendronat vs. Ibandronat vs. Risedronat), für die das Frakturrisiko der Patientinnen als niedrig (Guanabens 2013) bzw. mittel (TRIO) eingeschätzt wurde, ergibt sich ein direkter Vergleich der Bisphosphonate Alendronat vs. Ibandronat im Sinne einer potenziell metaanalytischen Betrachtung. Der zusätzliche Risedronat-Arm der Studie TRIO ging in diese Betrachtung nicht ein. Daher wird dieser nachfolgend nicht dargestellt.

A3.5.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

A3.5.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Nachfolgend werden die Studien Guanabens 2013 und TRIO und die vorliegenden Ergebnisse beschrieben, die zur Untersuchung von Bisphosphonaten im Vergleich untereinander eingeschlossen wurden.

Studiendesign

In Tabelle 59 und Tabelle 60 in Kapitel A9 sind die Angaben zum Studiendesign der Studien dargestellt (Charakterisierung der eingeschlossenen Studien und Interventionen).

Die Studien Guanabens 2013 und TRIO wurden als offene RCTs durchgeführt. Die Studie Guanabens 2013 war monozentrisch angelegt (Spanien), die Studie TRIO wurde im Vereinigten Königreich durchgeführt. Die Behandlungsdauer der Studien beträgt 2 Jahre, wobei die Studie TRIO nachträglich von 1 Jahr auf 2 Jahre verlängert wurde. Der Studienbeginn der beiden Studien lag jeweils im Jahr 2007.

Die beiden Studien untersuchten jeweils die Intervention Alendronat (70 mg/Woche) gegenüber Ibandronat (150 mg/Monat). Die Studie TRIO umfasste zudem einen Risedronat-Arm (35 mg/Woche). Der Risedronat-Arm der Studie TRIO ist – wie zuvor beschrieben – für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant und wird nachfolgend nicht mehr dargestellt.

Mit 114 eingeschlossenen Patientinnen (in den für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Studienarmen) umfasst die Studie TRIO eine größere Patientinnenpopulation als die Studie Guanabens 2013, die insgesamt 42 Patientinnen einschloss.

Als primärer Endpunkt wurde in der Studie TRIO der Calcaneus-Steifheitsindex untersucht. Weitere in der Studie TRIO untersuchte patientenrelevante Endpunkte sind Endpunkte zu Frakturen und Nebenwirkungen. In der Studie Guanabens 2013 wurden die BMD (Lendenwirbelsäule, proximaler Oberschenkelknochen) sowie Endpunkte zu Frakturen und Nebenwirkungen untersucht. Eine Zuordnung zu primär bzw. sekundär erhobenen Endpunkten ist den vorliegenden Unterlagen zur Studie Guanabens 2013 nicht zu entnehmen.

Studienpopulationen

In Tabelle 61 in Abschnitt A9.3 sind die wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien für Patientinnen der eingeschlossenen Studien Guanabens 2013 und TRIO dargestellt. Tabelle 62 bis Tabelle 69 in Abschnitt A9.4 enthalten Angaben zum jeweils untersuchten Patientinnenkollektiv der beiden Studien.

In den Studien Guanabens 2013 und TRIO waren die Patientinnen im Mittel 65 bzw. 68 Jahre alt. Zur Abstammung der Patientinnen liegen zu keiner der beiden Studien Angaben vor.

Der Frakturrisikofaktor BMI wird in beiden Studien berichtet und ist zwischen den Studien vergleichbar (mittlerer BMI: 26,6 bzw. 26,2 kg/m²). Angaben zum mittleren Körpergewicht

(67 kg) und zur Körpergröße (160 cm) der Patientinnen liegen jedoch nur für die Studie TRIO vor.

Für die BMD an der Lendenwirbelsäule liegen Daten aus beiden Studien vor. Die Patientinnen in der Studie Guanabens 2013 wiesen einen mittleren T-Wert von $-2,6$, die Patientinnen in der Studie in der Studie TRIO einen mittleren T-Wert von $-2,3$ auf. Die BMD am Schenkelhals wird nur für die Studie Guanabens 2013 berichtet (mittlerer T-Wert: $-1,8$).

Für die Studie Guanabens 2013 – nicht aber für die Studie TRIO – liegen Angaben zum Anteil der Patientinnen mit bestehenden Frakturen (Alendronat: 59 %; Ibandronat: 25 %) vor. Zu einer konkreten Lokalisation bestehender Frakturen werden jedoch in beiden Studien – wenn auch nur wenige – Daten berichtet. Zu Patientinnen mit bestehenden Hüftfrakturen werden nur in der Studie TRIO (Alendronat: 3,5 %; Ibandronat: 1,8 %), zu Patientinnen mit bestehenden Nicht-Wirbelkörperfrakturen werden nur in der Studie Guanabens 2013 (Alendronat: 45 %, Ibandronat: 20 %) Daten berichtet. Einzig Angaben zum Anteil der Patientinnen mit bestehenden Wirbelkörperfrakturen liegen für beide Studien vor. So lagen bei 18 bis 23 % der Patientinnen Wirbelkörperfrakturen vor, wobei im Ibandronat-Arm der Studie TRIO nur 9 % der Patientinnen Wirbelkörperfrakturen aufwiesen.

Während in der Studie TRIO keine frakturrisikobeeinflussende Begleiterkrankung und Therapien bei den Patientinnen vorlagen, wiesen alle Patientinnen in der Studie Guanabens 2013 eine primär biliäre Zirrhose auf. Zur Vorbehandlung liegen einzig für die Studie TRIO Angaben vor. In dieser Studie sind nahezu alle Patientinnen nicht vorbehandelt gewesen.

Ein vorzeitiger Abbruch der Studie trat insgesamt häufiger bei Patientinnen in der Studie TRIO (ca. 45 %) als in der Studie Guanabens 2013 (ca. 21 %) auf.

A3.5.1.2 Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials

Die Einschätzung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials ist in der folgenden Tabelle 49 dargestellt.

Tabelle 49: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (direkter Vergleich: Alendronat vs. Ibandronat)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial
			Patientin	Behandelnde Personen			
Guanabens 2013	ja	unklar	nein	nein	unklar ^a	ja	hoch
TRIO	ja	unklar	nein	ja	ja	nein ^{b, c}	hoch

a. unklar, ob für alle geplanten Endpunkte die Ergebnisse vollständig berichtet wurden, da weder ein Studienbericht noch eine Publikation zum Studiendesign oder ein Studienregistereintrag vorliegt

b. Ungleichgewicht zwischen den zu Studienbeginn bestehenden Wirbelkörperfrakturen (Alendronat 23 % vs. Ibandronat 9 %)

c. Die Studiendauer wurde nachträglich um 1 Jahr verlängert. Bedingt durch die zeitlich verzögerte Genehmigung der Verlängerung brach ein hoher Anteil an Patientinnen die Studie nach Ende der 1. Phase (1 Jahr) vorzeitig ab (27 %). Eine Begründung für die nachträgliche Verdopplung der Studiendauer liegt nicht vor.

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studien Guanabens 2013 und TRIO jeweils als hoch eingestuft.

Die Angaben zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene werden im nachfolgenden Abschnitt A3.5.2.1 präsentiert.

A3.5.2 Patientenrelevante Endpunkte

Tabelle 50 zeigt, für welche patientenrelevanten Endpunkte in den eingeschlossenen Studien zum direkten Vergleich von Bisphosphonaten untereinander Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 50: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte (direkter Vergleich: Alendronat vs. Ibandronat)

Studie	Endpunkte												
	Gesamtmortalität	Frakturen ^a				Schmerzen	Funktionseinschränkung	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	Osteonekrosen des Kiefers	Symptomatische atypische Femurfrakturen	UEs des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs und SUEs)
		Frakturen im Bereich der Hüfte	Distale Radiusfrakturen	Symptomatische Wirbelkörperfrakturen	Nicht vertebrale symptomatische Frakturen								
Guanabens 2013	x	●	●	– ^b	●	–	–	–	●	●	–	–	–
TRIO	–	–	–	–	–	–	–	–	●	–	–	–	●

a. Endpunkte zu Frakturen werden dann für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen, wenn sie in adäquater Operationalisierung als Wirksamkeitsendpunkt erhoben wurden. Ergebnisse zu Frakturen, die im Rahmen der UE-/SUE-Auswertung z. B. als einzelne PTs berichtet wurden, werden nicht herangezogen, weil zum einen unklar ist, ob es sich bei diesen um niedrig traumatische osteoporosetypische Frakturen handelt. Zum anderen ist die Auswertung im Rahmen der UEs/SUEs nicht hinreichend mit einer klar definierten und systematischen Erfassung von Frakturen als Wirksamkeitsendpunkt vergleichbar. Eine Angabe zu den Studien, in denen Frakturen als UE bzw. SUE ausgewertet wurden, ist Tabelle 59 zu den Studiencharakteristika zu entnehmen.

b. Wirbelkörperfrakturen wurden erhoben, jedoch nicht separat als symptomatische Wirbelkörperfrakturen.

●: Endpunkt wurde erhoben.
x: Daten wurden trotz geplanter Erhebung nicht berichtet.
–: Endpunkt wurde nicht erhoben.

PT: bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Nur zum Endpunkt SUEs wurden in beiden Studien Daten berichtet.

Ergebnisse zu den Endpunkten Frakturen sowie Abbrüche wegen UEs wurden nur in der Studie Guanabens 2013 berichtet, wohingegen UEs des Gastrointestinaltrakts nur in der Studie TRIO berichtet wurden. Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtmortalität wurden in der Studie Guanabens 2013 trotz geplanter Erhebung nicht berichtet. Die Endpunkte Schmerzen, Funktionseinschränkung, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Osteonekrosen des Kiefers und symptomatische atypische Femurfrakturen wurden in keiner der beiden Studien erhoben.

Berücksichtigte Zeitpunkte

Für die Studien Guanabens 2013 und TRIO wurden Ergebnisse zum Zeitpunkt nach 2 Jahren berichtet. Diese werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

A3.5.2.1 Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial

Tabelle 51 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 51: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial (direkter Vergleich: Alendronat vs. Ibandronat)

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial												
		Frakturen ^a												
		Gesamtmortalität	Frakturen im Bereich der Hüfte	Distale Radiusfrakturen	Symptomatische Wirbelkörperfrakturen	Nicht vertebrale symptomatische Frakturen	Schmerzen	Funktionseinschränkung	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	Osteonekrosen des Kiefers	Symptomatische atypische Femurfrakturen	UEs des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs und SUEs)
Guanabens 2013	H	– ^b	H ^c	H ^c	– ^d	H ^c	– ^d	– ^d	– ^d	H ^c	H ^c	– ^d	– ^d	– ^d
TRIO	H	– ^d	– ^d	– ^d	– ^d	– ^d	– ^d	– ^d	– ^d	H ^c	– ^d	– ^d	– ^d	H ^c

a. Endpunkte zu Frakturen werden dann für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen, wenn sie in adäquater Operationalisierung als Wirksamkeitsendpunkt erhoben wurden. Ergebnisse zu Frakturen, die im Rahmen der UE-/SUE-Auswertung z. B. als einzelne PTs berichtet wurden, werden nicht herangezogen, weil zum einen unklar ist, ob es sich bei diesen um niedrig traumatische osteoporosetypische Frakturen handelt. Zum anderen ist die Auswertung im Rahmen der UEs/SUEs nicht hinreichend mit einer klar definierten und systematischen Erfassung von Frakturen als Wirksamkeitsendpunkt vergleichbar. Eine Angabe zu den Studien, in denen Frakturen als UE bzw. SUE ausgewertet wurden, ist Tabelle 59 zu den Studiencharakteristika zu entnehmen.

b. Daten wurden trotz geplanter Erhebung nicht berichtet.

c. hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene

d. Endpunkt wurde nicht erhoben.

H: hoch; PT: bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse der in den Studien Guanabens 2013 und TRIO jeweils erhobenen bzw. berichteten Endpunkte (siehe Abschnitt A3.5.2) aufgrund des hohen endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials als hoch bewertet.

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für die Endpunkte der Kategorien Frakturen und Nebenwirkungen aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Hinweise auf einen beispielsweise höheren Nutzen abgeleitet werden.

A3.5.2.2 Gesamtmortalität

Ergebnisse zu Mortalität

Der Endpunkt Gesamtmortalität wurde in der Studie TRIO nicht erhoben. In der Studie Guanabens 2013 wurden für den Endpunkt Gesamtmortalität trotz geplanter Erhebung keine Daten berichtet. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen von Alendronat vs. Ibandronat.

A3.5.2.3 Frakturen im Bereich der Hüfte

Ergebnisse zu Frakturen im Bereich der Hüfte

Eine spezifische Operationalisierung für den Endpunkt Frakturen im Bereich der Hüfte lag in den Studien Guanabens 2013 und TRIO nicht vor. Aus den vorliegenden Angaben zur Studie Guanabens 2013 geht hervor, dass insgesamt keine nicht vertebrealen Frakturen aufgetreten sind. In der Studie TRIO wurden Frakturen im Rahmen der UEs erfasst. Es ist jedoch die Operationalisierung unklar. Für den Endpunkt Frakturen im Bereich der Hüfte liegen daher aus der Studie TRIO keine Daten vor.

In der Studie Guanabens 2013 wurden für diesen Endpunkt Auswertungen zur Anzahl der Patientinnen mit Ereignis berichtet. Diese werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Tabelle 52 zeigt die Ergebnisse zum Endpunkt Frakturen im Bereich der Hüfte.

Tabelle 52: Ergebnisse (Morbidität – Frakturen im Bereich der Hüfte, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Alendronat vs. Ibandronat

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Alendronat		Ibandronat		Alendronat vs. Ibandronat RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Morbidität					
Frakturen im Bereich der Hüfte					
Guanabens 2013 (2 Jahre)	22	0 (0)	20	0 (0)	–
TRIO (2 Jahre)	Endpunkt nicht erhoben				
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko					

Der Endpunkt Frakturen im Bereich der Hüfte wurde einzig in der Studie Guanabens 2013 erhoben. Somit war für diesen Endpunkt keine metaanalytische Zusammenfassung von Daten möglich. In der Studie Guanabens 2013 traten keine Ereignisse in beiden Behandlungsarmen auf. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen von Alendronat vs. Ibandronat.

A3.5.2.4 Distale Radiusfrakturen

Ergebnisse zu distalen Radiusfrakturen

Eine spezifische Operationalisierung für den Endpunkt distale Radiusfrakturen lag in den Studien Guanabens 2013 und TRIO nicht vor. Aus den vorliegenden Angaben zur Studie Guanabens 2013 geht hervor, dass insgesamt keine nicht vertebrealen Frakturen aufgetreten sind. In der Studie TRIO wurden Frakturen im Rahmen der UEs erfasst. Es ist jedoch die Operationalisierung unklar. Für den Endpunkt distale Radiusfrakturen liegen daher aus der Studie TRIO keine Daten vor.

In der Studie Guanabens 2013 wurden für diesen Endpunkt Auswertungen zur Anzahl Patientinnen mit Ereignis berichtet. Diese werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Tabelle 53 zeigt die Ergebnisse zum Endpunkt distale Radiusfrakturen.

Tabelle 53: Ergebnisse (Morbidity – distale Radiusfrakturen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Alendronat vs. Ibandronat

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Alendronat		Ibandronat		Alendronat vs. Ibandronat RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Morbidity					
distale Radiusfrakturen					
Guanabens 2013 (2 Jahre)	22	0 (0)	20	0 (0)	–
TRIO (2 Jahre)	Endpunkt nicht erhoben				
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko					

Der Endpunkt distale Radiusfrakturen wurde einzig in der Studie Guanabens 2013 erhoben. Somit war für diesen Endpunkt keine metaanalytische Zusammenfassung von Daten möglich. In der Studie Guanabens 2013 traten keine Ereignisse in beiden Behandlungsarmen auf. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen von Alendronat vs. Ibandronat.

A3.5.2.5 Symptomatische Wirbelkörperfrakturen

Ergebnisse zu symptomatischen Wirbelkörperfrakturen

Der Endpunkt symptomatische Wirbelkörperfrakturen wurde in der Studie TRIO nicht erhoben. In der Studie Guanabens 2013 wurden Wirbelkörperfrakturen erhoben, jedoch nicht separat als symptomatische Wirbelkörperfrakturen erfasst. Somit liegen für diesen Endpunkt keine Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen von Alendronat vs. Ibandronat.

A3.5.2.6 Nicht vertebrale symptomatische Frakturen

Ergebnisse zu nicht vertebrealen symptomatischen Frakturen

Entsprechend den Angaben im Berichtsplan sollte in der vorliegenden Nutzenbewertung ein weiterer Fraktarendpunkt betrachtet werden, der symptomatische Frakturen enthält ausgenommen der Frakturen im Bereich der Hüfte, der distalen Radiusfrakturen und der symptomatischen Wirbelkörperfrakturen, die separat als patientenrelevante Endpunkte betrachtet werden. In den Studien Guanabens 2013 und TRIO lag ein so definierter Endpunkt allerdings nicht vor. In der Studie Guanabens 2013 wurden jedoch nicht vertebrale Frakturen als Endpunkt erhoben. Eine konkrete Operationalisierung dieses Endpunkts bzw. die Darstellung der Einzelkomponenten geht aus den vorliegenden Unterlagen der Studie Guanabens 2013 nicht hervor. Da bei nicht vertebrealen Frakturen davon auszugehen ist, dass diese symptomatisch sind, werden – wie in Abschnitt A1.2 beschrieben – diese Daten für den Endpunkt nicht vertebrale symptomatische Frakturen herangezogen.

In der Studie Guanabens 2013 wurden Ereignisse nicht vertebraler Frakturen erhoben. Es werden jedoch in der Publikation zur Studie keine konkrete Operationalisierung und keine Einzelkomponenten dieses Endpunkts beschrieben. In der Studie TRIO wurden Frakturen im Rahmen der UEs erfasst. Es ist jedoch die Operationalisierung unklar. Für den Endpunkt nicht vertebrale symptomatische Frakturen liegen daher aus der Studie TRIO keine Daten vor.

Tabelle 54 zeigt die Ergebnisse zum Endpunkt nicht vertebrale symptomatische Frakturen.

Tabelle 54: Ergebnisse (Morbidity – nicht vertebrale symptomatische Frakturen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Alendronat vs. Ibandronat

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Alendronat		Ibandronat		Alendronat vs. Ibandronat RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Morbidity					
nicht vertebrale symptomatische Frakturen					
Guanabens 2013 ^a (2 Jahre)	22	0 (0)	20	0 (0)	–
TRIO (2 Jahre)	Endpunkt nicht erhoben				
a. Nicht vertebrale symptomatische Frakturen wurden als Wirksamkeitsendpunkt erhoben, es werden aber keine genaue Operationalisierung und keine Einzelkomponenten beschrieben.					
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko					

Der Endpunkt nicht vertebrale symptomatische Frakturen wurde einzig in der Studie Guanabens 2013 erhoben. Somit war für diesen Endpunkt keine metaanalytische Zusammenfassung von Daten möglich. In der Studie Guanabens 2013 traten keine Ereignisse in beiden Behandlungsarmen auf. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen von Alendronat vs. Ibandronat.

A3.5.2.7 Schmerzen

Der Endpunkt Schmerzen wurde in den Studien Guanabens 2013 und TRIO nicht erhoben. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen von Alendronat vs. Ibandronat.

A3.5.2.8 Funktionseinschränkung

Der Endpunkt Funktionseinschränkung wurde in den Studien Guanabens 2013 und TRIO nicht erhoben. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen von Alendronat vs. Ibandronat.

A3.5.2.9 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den Studien Guanabens 2013 und TRIO nicht erhoben. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen von Alendronat vs. Ibandronat.

A3.5.2.10 Nebenwirkungen

Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Die patientenrelevanten allgemeinen Nebenwirkungen wurden anhand von SUEs und Abbruch wegen UEs operationalisiert. Die Gesamtrate der UEs wird im vorliegenden Bericht ergänzend dargestellt. Die patientenrelevanten spezifischen Nebenwirkungen wurden anhand von Osteonekrosen des Kiefers, symptomatischen atypischen Femurfrakturen und UEs des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs und SUEs) untersucht. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird für die Endpunkte zu Nebenwirkungen die Anzahl der Patientinnen mit Ereignis herangezogen.

Tabelle 55 zeigt die Ergebnisse zu den Endpunkten zu den Nebenwirkungen.

Tabelle 55: Ergebnisse (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Alendronat vs. Ibandronat

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Alendronat		Ibandronat		Alendronat vs. Ibandronat RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen					
SUEs					
Guanabens 2013 (2 Jahre)	22	0 (0)	20	0 (0)	–
TRIO (2 Jahre)	57	2 (3,5 ^a)	57	7 (12,3 ^a)	0,29 [0,06; 1,32]; 0,095 ^b
Gesamt					– ^c
Abbruch wegen UEs					
Guanabens 2013 (2 Jahre)	22	2 (9,1 ^a)	20	4 (20 ^a)	0,81 [0,09; 2,22] ^d ; 0,358 ^b
TRIO (2 Jahre)				Endpunkt nicht erhoben	
Osteonekrosen des Kiefers					
Guanabens 2013 (2 Jahre)				Endpunkt nicht erhoben	
TRIO (2 Jahre)				Endpunkt nicht erhoben	
symptomatische atypische Femurfrakturen					
Guanabens 2013 (2 Jahre)				Endpunkt nicht erhoben	
TRIO (2 Jahre)				Endpunkt nicht erhoben	
UEs des Gastrointestinaltrakts					
SOC, UEs					
Guanabens 2013 (2 Jahre)				Endpunkt nicht erhoben	
TRIO (2 Jahre)	57	27 (47,4 ^a)	57	21 (36,8 ^a)	1,29 [0,83; 1,99]; 0,279 ^b
SOC, SUEs					
Guanabens 2013 (2 Jahre)				Endpunkt nicht erhoben	
TRIO (2 Jahre)	57	0 (0)	57	3 (5,3 ^a)	0,14 [0,01; 2,70] ^d ; 0,093 ^b
a. eigene Berechnung					
b. eigene Berechnungen von Effekt und KI (asymptotisch); p-Wert mittels unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach [231])					
c. Eine Metaanalyse wurde nicht durchgeführt, weil in 1 von 2 Studien kein Ereignis aufgetreten ist.					
d. Das 95 %-Konfidenzintervall für den relativen Effekt ist so unpräzise, dass weder eine Halbierung noch eine Verdopplung des Effekts ausgeschlossen werden kann.					
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

SUEs und Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt SUEs traten in der Studie Guanabens 2013 keine Ereignisse in beiden Behandlungsarmen auf. Eine Metaanalyse wurde nicht durchgeführt, weil in 1 von 2 Studien kein Ereignis aufgetreten ist. In der Studie TRIO zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Alendronat vs. Ibandronat.

Der Endpunkt Abbruch wegen UEs wurde einzig in der Studie Guanabens 2013 erhoben. Somit war für diesen Endpunkt keine metaanalytische Zusammenfassung von Daten möglich. In der Studie Guanabens 2013 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Alendronat vs. Ibandronat.

Osteonekrosen des Kiefers

Der Endpunkt Osteonekrosen des Kiefers wurde in den Studien Guanabens 2013 und TRIO nicht erhoben. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Alendronat vs. Ibandronat.

Symptomatische atypische Femurfrakturen

Der Endpunkt symptomatische atypische Femurfrakturen wurde in den Studien Guanabens 2013 und TRIO nicht erhoben. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Alendronat vs. Ibandronat.

UEs des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs und SUEs)

Der Endpunkt UEs des Gastrointestinaltrakts wurde in der Studie Guanabens 2013 nicht erhoben. In der Studie TRIO wurden UEs sowie SUEs des Gastrointestinaltrakts erhoben. Dabei wurde ein anderes Codiersystem als die MedDRA-Codierung verwendet. Die hierüber erfassten Ereignisse bilden die SOC gastrointestinale Erkrankungen (codiert nach MedDRA), gemäß Operationalisierung des Endpunkts jedoch hinreichend ab und werden für die Nutzenbewertung herangezogen. Für den Endpunkt UEs des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs und SUEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Alendronat vs. Ibandronat.

A3.5.2.11 Metaanalysen

Für den direkten Vergleich von Alendronat gegenüber Ibandronat (Studien Guanabens 2013 und TRIO) wurden keine Metaanalysen durchgeführt, da Endpunkte nicht in beiden Studien erhoben bzw. berichtet wurden (siehe Abschnitte A3.5.2.2 bis A3.5.2.10) oder eine metaanalytische Zusammenfassung nicht sinnvoll möglich war (siehe Endpunkt SUEs in Abschnitt A3.5.2.10).

A3.5.2.12 Sensitivitätsanalysen

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

A3.5.2.13 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung war geplant, Ergebnisse hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren zu untersuchen (siehe hierzu die in Abschnitt A2.3.5 benannten Faktoren). Als weiteres relevantes Subgruppenmerkmal wird aus den verfügbaren Informationen das Merkmal Region ausgewählt.

Ein indirekter Vergleich von Bisphosphonaten untereinander basierend auf den Studien Bai 2013, MK0217-037, MK0217-041 und MK0217-063 wurde – wie in Abschnitt A3.5 beschrieben – aufgrund der Datenlage nicht durchgeführt. Eine Untersuchung potenzieller Effektmodifikatoren entfällt daher hierfür.

Zum direkten Vergleich von Bisphosphonaten untereinander liegen in den eingeschlossenen Studien Guanabens 2013 und TRIO für keinen der für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkte entsprechende Analysen zu Subgruppen und anderen Effektmodifikatoren vor. Aufgrund der Datenlage ist für den Vergleich von Bisphosphonaten untereinander die Untersuchung potenzieller Effektmodifikatoren nicht möglich.

A3.5.3 Zusammenfassung der Beleglage

Die folgende Tabelle 56 zeigt die Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte für den Vergleich von Bisphosphonaten untereinander.

Tabelle 56: Bisphosphonate im Vergleich untereinander, Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte

	Gesamtmortalität	Frakturen				Schmerzen	Funktionseinschränkung	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	Osteonekrosen des Kiefers	Symptomatische atypische Femurfrakturen	UEs des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs und SUEs)	
		Frakturen im Bereich der Hüfte	Distale Radiusfrakturen	Symptomatische Wirbelkörperfrakturen	Nicht vertebrale symptomatische Frakturen								UEs	SUEs
Alendronat vs. Ibandronat	^a	↔	↔	^a	↔	^a	^a	^a	↔	(↔)	^a	^a	↔	(↔)
<p>a. Endpunkt wurde nicht erhoben bzw. für den Endpunkt Gesamtmortalität trotz geplanter Erhebung nicht berichtet. ↔: kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden von Alendronat gegenüber Ibandronat (↔): kein Anhaltspunkt; das 95 %-Konfidenzintervall für den relativen Effekt ist so unpräzise, dass weder eine Halbierung noch eine Verdopplung des Effekts ausgeschlossen werden kann -: keine Daten berichtet SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>														

Zusammenfassende Bewertung der Beleglage

Für den Vergleich der Bisphosphonate Alendronat gegenüber Ibandronat ergibt sich für alle Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden.

Aus den vorhandenen Daten lagen zwar keine Anzeichen vor, dass sich die Bisphosphonate Alendronat und Ibandronat unterscheiden. Die Daten sind jedoch nicht ausreichend, um die Bisphosphonate in der vorliegenden Nutzenbewertung generell als Wirkstoffgruppe zu betrachten. Dies ist zum einen darin begründet, dass direkt vergleichende Daten nur zum Vergleich der Bisphosphonate Alendronat und Ibandronat vorlagen, die zudem auf geringen Fallzahlen beruhten. Zum anderen führten im Vergleich Denosumab gegenüber Bisphosphonaten die Daten der Alendronat-Studien wegen ihres unverhältnismäßig hohen Gewichts (trotz geringer Fallzahlen und teilweise geringer Ereignishäufigkeiten) in den Metaanalysen der Studien mit Zoledronat bzw. Alendronat zu einer sehr unpräzisen Schätzung und damit einhergehenden nicht informativen Sensitivitätsanalysen. Damit waren die Analysen zwischen den untersuchten Bisphosphonaten nicht geeignet, um eine ausreichende Homogenität oder eine mögliche Heterogenität festzustellen (siehe Abschnitt A3.3.3).

Insgesamt ergibt sich endpunktübergreifend kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden von Alendronat gegenüber Ibandronat. Es ist anzumerken, dass diese Gesamtabwägung auf Ergebnissen zu Studien basiert, die nur wenige Patientinnen umfassten und teilweise sehr geringe Ereignishäufigkeiten aufwiesen. Insgesamt bedeutet die Aussage, dass es keinen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden gibt, im Umkehrschluss nicht, dass eine Gleichheit der untersuchten Wirkstoffe nachgewiesen wurde.

A4 Kommentare

A4.1 Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden 53 systematische Übersichten identifiziert (siehe Referenzen in Abschnitt A6.1). Für den Vergleich des Berichts mit anderen systematischen Übersichten wurden hiervon 11 aktuelle Übersichtsarbeiten (aus den Jahren 2018 und 2019) gesichtet, die auch zur Sichtung der Referenzlisten berücksichtigt wurden (siehe Abschnitt A3.1.2.3).

Einige der 11 systematischen Übersichtsarbeiten kommen in Bezug auf die in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachteten Vergleiche zu denselben Schlussfolgerungen wie der vorliegende Bericht. Insbesondere ist anzumerken, dass für Teriparatid – in Übereinstimmung mit der vorliegenden Bewertung – im Vergleich gegenüber (einzelnen) Bisphosphonaten wie beispielsweise Risedronat ein Vorteil hinsichtlich vertebraler Frakturen identifiziert wurde [90,92]. Hingegen weichen die Aussagen zu Frakturerisikofaktoren im Vergleich Denosumab gegenüber Bisphosphonaten sowie Bisphosphonaten im Vergleich untereinander teilweise von denen der vorliegenden Bewertung ab. Allerdings unterscheiden sich die Aussagen zu Denosumab gegenüber Bisphosphonaten auch innerhalb der betrachteten systematischen Übersichtsarbeiten.

Ungeachtet dessen ist ein Abgleich der Ergebnisse aus den systematischen Übersichten mit den Ergebnissen aus der vorliegenden Nutzenbewertung jedoch insgesamt nicht sinnvoll. Die Relevanz der oben beschriebenen vergleichbaren bzw. unterschiedlichen Ergebnissen ist nicht beurteilbar. Dies ergibt sich aus den nachfolgend beispielhaft genannten Gründen:

- Die systematischen Übersichtsarbeiten untersuchten nicht ausschließlich die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Population. Zum Beispiel schloss die Übersichtsarbeit von Fink 2019 [95] auch Studien mit Männern > 50 Jahre mit Osteoporose oder Osteopenie / niedriger Knochendichte ein, die zur Prävention von Frakturen behandelt werden. Die systematische Übersicht von Díez-Pérez 2019 [96] wertet die Ergebnisse für Frauen mit postmenopausaler Osteoporose und Männern mit Osteoporose sowie für Patientinnen und Patienten mit Glukokortikoid-induzierter Osteoporose in einer zusammengefassten Analyse aus. Wu 2018 [97] schloss Studien zu Patientinnen und Patienten mit Osteoporose ein, die keine anderen oralen antiosteoporotischen Wirkstoffe einnehmen. Die in den systematischen Übersichtsarbeiten Yuan 2019 [90], Yang 2019 [91], Tan 2019 [92], Lan 2019 [93], Hernandez 2019 [94], Wang 2018 [98] und Barrionuevo 2019 [17] eingeschlossenen Populationen umfassten zum Teil oder ausschließlich postmenopausale Frauen mit Osteoporose, die Osteoporose war jedoch nicht entsprechend dem in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogenen Kriterium eines T-Wertes $\leq -2,5$ SD und / oder einer osteoporotischen Fraktur definiert. Einzig die systematischen Übersichtsarbeiten von Fink 2019 [95] und Liu 2018 [99] definieren die Einschlusskriterien für die Population zusätzlich anhand eines BMD-T-Wertes sowie Frakturen. Einzelne systematische Übersichten schlossen zusätzlich Studien zu (postmenopausaler) Osteopenie

[17,93,95] ein. Lan 2019 bzw. Barrionuevo 2019 definieren die Einschlusskriterien für Patientinnen mit (postmenopausaler) Osteopenie nicht näher [93] bzw. nur insofern, als ein Risiko, Fragilitätsfrakturen zu entwickeln, vorliegen musste [17]. Fink 2019 [95] definiert eine Osteopenie, die einer Behandlung zur Prävention von Frakturen bedarf, als BMD-T-Wert an Hüfte oder Lendenwirbelsäule von < -1 und $> -2,5$. Die Einschlusskriterien dieser Patientinnen unterscheiden sich jedoch von denen der vorliegenden Nutzenbewertung, die vorsah, dass aufgrund der Kombination von Alter und T-Wert gemäß Abschnitt 10.4.5.1 der aktuellen DVO-Leitlinie [5] eine medikamentöse Behandlungsbedürftigkeit vorliegen musste.

- Mit Ausnahme der systematischen Übersichtsarbeit von Fink 2019 [95] schlossen alle Arbeiten auch RCTs mit Behandlungs- bzw. Studiendauern < 2 Jahren (24 Monaten) ein. Dies entspricht nicht dem in der vorliegenden Nutzenbewertung definierten Kriterium (siehe Abschnitt A2.1.5). Zwar definieren Fink 2019 [95] für die Untersuchung einer Langzeitbehandlung der Osteoporose eine ausreichend lange Mindestbehandlungsdauer von > 3 Jahren, dabei schlossen sie jedoch entgegen dem Vorgehen in der vorliegenden Nutzenbewertung (siehe Abschnitt A2.1.4) nicht nur RCTs, sondern auch kontrollierte klinische Studien sowie – zur Untersuchung von Nebenwirkungen – auch Beobachtungsstudien ein.
- Es gibt nur wenige Überschneidungen der bewerteten Endpunkte bzw. berücksichtigten Operationalisierungen zwischen den systematischen Übersichten und der vorliegenden Nutzenbewertung. Zum Beispiel untersuchten die meisten Übersichtsarbeiten zwar vertebrale Frakturen, nahezu alle jedoch nicht in der in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogenen Operationalisierung der symptomatischen Wirbelkörperfrakturen. In Lan 2019 [93] wird beispielsweise hinsichtlich der Inzidenz von Frakturen nicht zwischen vertebrealen und nicht vertebrealen Frakturen unterschieden. Nicht in allen systematischen Übersichten wird berichtet, ob Fraktur-Endpunkte als Wirksamkeitsendpunkte oder im Rahmen der UEs in den eingeschlossenen Studien erhoben wurden. Beispielsweise geben Díez-Pérez 2019 [96] an, dass nicht vertebrale Frakturen nur in 4 der 23 eingeschlossenen Studien als Wirksamkeitsendpunkt erhoben wurden, in den meisten Studien wurden diese als UEs berichtet. Gemäß Einschlusskriterien von Barrionuevo 2019 [17] konnten auch solche Studien eingeschlossen werden, die die interessierenden Frakturen (vertebrale Frakturen, Hüftfrakturen, nicht vertebrale Fragilitätsfrakturen) als UEs berichteten. Es ist unklar, ob es sich bei den berichteten Frakturen um niedrig traumatische osteoporosetypische Frakturen handelt. Eine Auswertung im Rahmen der UEs wird als nicht hinreichend vergleichbar mit einer klar definierten und systematischen Erfassung von Frakturen als Wirksamkeitsendpunkt eingestuft. Die meisten Übersichtsarbeiten, die Nebenwirkungsendpunkte berichten, beschränken sich auf die Endpunkte UEs bzw. SUEs [90,92,94,97,99]. Zum Teil werden keine der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte zu Nebenwirkungen untersucht [17,91,96,98]. Der patientenrelevante Endpunkt Gesamtmortalität wurde nur in 2 der 11 systematischen Übersichtsarbeiten untersucht [93,95].

A4.2 Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan

Insgesamt wurden 9 Stellungnahmen zum Berichtsplan frist- und formgerecht eingereicht.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Berichtsplans überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Folgenden diskutiert. Neben projektspezifischen wissenschaftlichen Aspekten wurden auch übergeordnete Punkte, z. B. zu rechtlichen Vorgaben für das Institut, angesprochen. Auf solche Punkte wird im Rahmen dieser projektspezifischen Würdigung der Anhörung nicht weiter eingegangen.

Die Zusammenfassung aller Änderungen des Vorberichts gegenüber dem Berichtsplan, die sich u. a. durch die Anhörung zum Berichtsplan ergeben haben, ist in Abschnitt A1.2 dargestellt.

A4.2.1 Spezifische Korrekturhinweise

Die in den Stellungnahmen gegebenen spezifischen Korrekturhinweise zum Berichtsplan (Hintergrund) wurden überprüft und im Vorbericht bei Bedarf angepasst.

A4.2.2 Aufnahme weiterer Endpunkte

In mehreren Stellungnahmen wurden insgesamt weitere Endpunkte genannt, die in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden sollen.

Kombinierte Endpunkte zu Frakturen

In mehreren Stellungnahmen wurde thematisiert, dass auch kombinierte Frakturendpunkte berücksichtigt werden sollen, wie jegliche klinische und / oder vertebrale Frakturen oder Major Osteoporotic Fractures. Kombinierte Frakturendpunkte werden in Studien häufig unterschiedlich operationalisiert. Das zeigt auch der in den Stellungnahmen zitierte EUnetHTA Report, der Ergebnisse zu 5 kombinierten Frakturendpunkten aus 6 Studien und 2 Substudien der FIT-Studie analysierte [232]. Bei einer unterschiedlichen Operationalisierung der kombinierten Frakturendpunkte wäre für diese Endpunkte eine Vergleichbarkeit in der Netzwerk-Metaanalyse fraglich. Zudem stellt die DVO-Leitliniengruppe dazu fest, dass Wirbelkörperfrakturen und Hüftfrakturen als relevante Frakturendpunkte das Krankheitsbild der Osteoporose und den Nutzen einer Osteoporosetherapie besser abbilden als der in der Stellungnahme vorgeschlagene kombinierte Endpunkt „Major Fractures“ (laut DVO bestehend aus Oberarmfrakturen, Radiusfrakturen, Hüftfrakturen und klinischen Wirbelkörperfrakturen) [5].

Asymptomatische / morphometrische Wirbelkörperfrakturen

In mehreren Stellungnahmen wurde angeführt, asymptomatische bzw. morphometrische Wirbelkörperfrakturen ebenfalls zu berücksichtigen. Wirbelkörperfrakturen werden abweichend hiervon in der vorliegenden Bewertung herangezogen, wenn sie symptomatisch, also für die Patientin spürbar und damit patientenrelevant sind [26]. Wirbelkörperfrakturen, deren Operationalisierung ausschließlich auf bildgebenden Verfahren beruht, erfüllen das

Kriterium der Patientenrelevanz hingegen nicht. Mehrere Stellungnehmende formulierten die Bedeutung der morphometrischen Wirbelkörperfrakturen als Surrogate für andere Morbiditäts- und Mortalitätsendpunkte, u. a. Folgefrakturen. Studien, die die Eignung der asymptomatischen Wirbelkörperfrakturen als Surrogatendpunkt für patientenrelevante Endpunkte belegen, wurden von den Stellungnehmenden nicht vorgelegt.

Knochendichte (BMD)

Die Forderung mehrerer Stellungnehmenden, die Knochendichte (BMD) als Endpunkt aufzunehmen, wird damit begründet, dass sie ein anerkannter Frakturprädiktor sei und Therapieentscheidungen informiere. Messwerte wie die BMD können klinische Bedeutung z. B. für die Therapieentscheidung haben, ohne gleichzeitig ein patientenrelevanter Endpunkt zu sein. So wird die BMD für die Einschätzung des Frakturrisikos z. T. optional herangezogen. Die Stellungnahmen beschreiben zudem eine Assoziation zwischen der BMD und Frakturen. Für die Betrachtung der BMD als Surrogatendpunkt müsste gezeigt werden, dass ein in der BMD beobachteter Therapieeffekt Aussagen über den Therapieeffekt auf den eigentlich interessierenden Endpunkt symptomatische Frakturen zulässt. Dies wird in den vorgelegten Referenzen nicht gezeigt. Insgesamt hat die BMD einen Vorhersagewert für das Frakturrisiko, ist jedoch als Surrogat für Frakturreduktion in klinischen Studien ungeeignet [1]. Eine Stellungnahme unterstreicht, dass die BMD als Surrogatparameter nicht zielführend sei und bei Bisphosphonaten keine Korrelation zwischen Knochendichtegewinn und Fraktursenkung bestehe.

Weitere UE-Endpunkte: Infektionen, insbesondere Harnwegsinfekte; Herzrhythmusstörungen, insbesondere Vorhofflimmern

Als weitere UE-Endpunkte, die in die Nutzenbewertung einzubeziehen seien, nannte eine Stellungnahme Infektionen, insbesondere Harnwegsinfektionen, und Herzrhythmusstörungen, insbesondere Vorhofflimmern. Für den Berichtsplan zur Nutzenbewertung erfolgte eine Auswahl unerwünschter Wirkungen und Ereignisse gemäß den in den zum Zeitpunkt der Berichtsplanerstellung gültigen [37] sowie aktuell gültigen Allgemeinen Methoden des Instituts genannten Kriterien und Grundlagen [26]. Infektionen im Zusammenhang mit Denosumab werden zwar berichtet, jedoch nicht als spezifisch auffällig (z. B. [8,95,233]). Laut DVO-Leitlinie [5] wurde unter einer Bisphosphonattherapie eine vermehrte Häufigkeit von Vorhofflimmern beschrieben. Daten hierzu variieren unter den verschiedenen Bisphosphonaten und zwischen den verschiedenen Studien. Eine Kausalität zur Bisphosphonateinnahme konnte in den bisherigen Studien nicht belegt, ein Zusammenhang aber auch nicht ausgeschlossen werden. Auch Rizzoli 2018 und Kanis 2019 beschreiben konfligierende Ergebnisse aus Studien zu Bisphosphonaten. Diese Stellungnahme enthielt keine Referenzen. Insgesamt lässt sich auf Basis der vorliegenden Literatur nicht erkennen, dass die genannten UE-Endpunkte hinreichend relevant sind, um sie als spezifische UE in die Nutzenbewertung einzubeziehen [8,234].

Insgesamt ergibt sich aus den Stellungnahmen zu den Endpunkten keine Änderung des Berichtsplans.

A4.2.3 Senkung der Mindeststudiendauer

In mehreren Stellungnahmen fanden sich Argumente für die Senkung der Mindeststudiendauer. Die Hauptargumente waren:

- Die EMA positioniere sich für den Einsatz von Studien mit einer Dauer von einem Jahr
- In der Nutzenbewertung zu Etelcalcetid habe das IQWiG unter Bezug auf die EMA-Leitlinie eine Mindeststudiendauer von einem Jahr akzeptiert
- Es käme zu Verzerrungen in Bezug auf Teriparatid, da die Zulassungsstudie nach 18 Monaten abgebrochen wurde

Für die Evaluation chronischer Erkrankungen sind grundsätzlich ausreichend lange Studien erforderlich, um eine hinreichend sichere Einschätzung zu Nutzen und Schaden treffen zu können [26]. Um Frakturen und Knochensicherheitsdaten zu erheben, wird auch von der EMA eine Behandlungsdauer von mindestens 2 Jahren empfohlen [1]. Für die Darstellung des Fortbestehens eines Behandlungseffekts in der Langzeittherapie wird jenseits der Zulassung eine 3- bis 5-jährige Studiendauer gefordert. Eine 1-jährige Studiendauer kommt ausschließlich für Studien infrage, die Arzneimittel mit bereits erteilter Zulassung für die Indikation zur Behandlung postmenopausaler Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko in z. B. neuer Dosierung untersuchen (Bridging-Studien).

Eine 2-jährige Studiendauer hat das IQWiG auch zuletzt bei der Dossierbewertung von Romosozumab in der Indikation der postmenopausalen Osteoporose als Einschlusskriterium festgelegt [89], während die in der Stellungnahme zitierte Nutzenbewertung zu Etelcalcetid eine andere Indikation (sekundärer Hyperparathyreodismus) untersucht [235]. Die Zulassungsstudie zu Teriparatid B3D-MC-GHAC [236] erfüllt dieses Kriterium nicht. Da es sich hierbei im Gesamtzusammenhang des Projekts um eine besonders wichtige Studie handelt, soll diese – sofern sich im Netzwerk eine Kante zum Vergleich von Teriparatid mit Placebo ergibt – im Rahmen von Sensitivitätsanalysen ergänzend dargestellt werden.

Insgesamt ergibt sich aus den Stellungnahmen zur Studien- bzw. Behandlungsdauer keine Änderung des Berichtsplans.

A4.2.4 Netzwerk-Metaanalysen (NMA)

In mehreren Stellungnahmen wurden kritische Argumente zur Methode der NMA angeführt. Zwei Stellungnahmen stellen die Methode der NMA im Vergleich zu direkt vergleichenden Studien insgesamt infrage. Als Gründe werden in der einen Stellungnahme mangelnde Belastbarkeit und Angreifbarkeit (u. a. wegen mangelnder Ähnlichkeit der Begleitbehandlung mit Kalzium und Vitamin D), in der anderen Stellungnahme erhebliches Risiko eines Bias genannt.

Die Methode der adjustierten indirekten Vergleiche, zu der auch die Netzwerk-Metaanalyse zählt, stellt eine Weiterentwicklung der üblichen metaanalytischen Verfahren dar, die für

Fragestellungen zu Vergleichen multipler Interventionen unter Berücksichtigung der Annahmen und Limitationen erforderlich sein kann [26]. Die Gefahr mangelnder Belastbarkeit bzw. das Risiko einer Verzerrung wird insofern berücksichtigt, als gemäß der Allgemeinen Methoden 6.1 [26] bei indirekten Vergleichen von einer geringeren Ergebnissicherheit ausgegangen wird. Da der G-BA das IQWiG mit dem Vergleich multipler Interventionen untereinander beauftragt hat, ist eine primäre Betrachtung direkter Vergleiche für die Beantwortung der Auftragsfrage nicht geeignet, und es wird auf die Methode der NMA zurückgegriffen. Weiterhin werden nur solche Studien in die Netzwerk-Metaanalyse eingebunden, welche den Anforderungen an die Ähnlichkeitsannahme genügen.

Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien

In den Stellungnahmen wurde Kritik an der NMA über Aspekte mangelnder Ähnlichkeit der Studien, und darüber mangelnder Validität der Ergebnisse, geäußert. Genannt wurden unterschiedliche Studiendauern; heterogene Patientencharakteristika, Begleitmedikation und Basistherapien sowie Unterschiede der Risikoprofile der in den Studien eingeschlossenen Patientinnen. Um die Durchführbarkeit von Netzwerk-Metaanalysen zu prüfen, werden die vorhandenen randomisierten Studien zunächst bezüglich ihrer Ähnlichkeit untersucht. Darunter werden Variablen wie das Alter und weitere Patientencharakteristika, Studiencharakteristika, Art und Dosierung der Begleitmedikation und Vortherapie sowie Angaben zum mittleren Frakturrisiko der Patientinnen in den Studien betrachtet.

NMAs und indirekte Vergleiche sollten gemäß einer Stellungnahme nur durchgeführt werden, wenn alle Annahmen der Strukturqualität überprüfbar sind. Um eine NMA durchzuführen, sollte keine der zugrunde liegenden Annahmen offensichtlich verletzt sein. Aus der Nichtüberprüfbarkeit ist aber nicht per se abzuleiten, dass eine solche Verletzung vorliegt oder darüber große Zweifel bestehen.

Knoten der Bisphosphonate

Die Bildung eines Knotens der Bisphosphonate im Netzwerk wurde in den Stellungnahmen thematisiert, da die Bewertung der Bisphosphonate untereinander von der Beauftragung durch den G-BA umfasst sei. Jedoch können die therapeutisch vergleichbaren Bisphosphonate als ein Knoten im Netzwerk zusammengefasst werden, sofern – wie im Projektplan beschrieben – die Annahmen der Strukturqualität hinreichend erfüllt sind. Dies bedeutet, dass die Studien eine hinreichende Ähnlichkeit aufweisen. Weiterhin sollte im Rahmen der metaanalytischen Zusammenfassung der Wirkstoffgruppe keine bedeutsame statistische Heterogenität beobachtet worden sein sowie keine bedeutsamen Inkonsistenzen zwischen direkten und indirekten Vergleichen vorliegen.

Modellwahl für Netzwerk-Metaanalyse

In einer Stellungnahme wird vorgeschlagen, dass bei Netzwerken aus ≥ 5 Studien Modelle mit festen Effekten zu rechnen seien, es sei denn, eine gezeigte Studienheterogenität erfordere zufällige Effekte und zitiert das IQWiG-Methodenpapier. Die zitierten Passagen aus dem

IQWiG-Methodenpapier beziehen sich zunächst auf paarweise Metaanalysen und nicht auf Netzwerk-Metaanalysen. Bei Netzwerk-Metaanalysen ist es generell noch mehr angezeigt, von zufälligen Effekten auszugehen als bei paarweisen Metaanalysen. Z. B. wird die Situation von Zwillingstudien (die bei paarweisen Metaanalysen ein Modell mit festem Effekt begründen kann) bei Netzwerk-Metaanalysen über das gesamte Netzwerk hinweg in der Praxis nicht auftreten. Bei der Entscheidung, ob im Rahmen einer Netzwerk-Metaanalyse ein Modell mit festem Effekt oder mit zufälligen Effekten zu verwenden ist, sind vor allem die inhaltlichen Aspekte (z. B. bezogen auf die Ähnlichkeit der Studien) von Relevanz. Zusätzlich spielen die Anzahl der eingeschlossenen Studien sowie die Anzahl der Interventionen (Knoten) eine Rolle bei der Entscheidung. Eine Begründung für die Wahl eines Modells mit festem Effekt wird bei Netzwerk-Metaanalysen nur in seltenen Ausnahmefällen möglich sein. Daher werden bei Netzwerk-Metaanalysen regelhaft Modelle mit zufälligen Effekten verwendet.

Weitere Aspekte

Der Vorschlag aus einer Stellungnahme, die Methode von Woods 2010 für die Analyse binärer Variablen bei Studien, in denen Frakturen als eine Mischung aus Inzidenz und Hazard Ratio dokumentiert wurden, zu nutzen, wird bei den Analysen berücksichtigt und ggf. für die Methodik konkretisiert.

Insgesamt ergibt sich aus den Stellungnahmen zur Netzwerk-Metaanalyse bzw. zum statistischen Modell keine Änderung des Berichtsplans.

A4.3 Würdigung der Anhörung zum Vorbericht

Insgesamt wurden 7 Stellungnahmen zum Vorbericht frist- und formgerecht eingereicht.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Folgenden diskutiert. Neben projektspezifischen wissenschaftlichen Aspekten wurden auch übergeordnete Punkte, z. B. zu rechtlichen Vorgaben für das Institut, angesprochen. Auf solche Punkte wird im Rahmen dieser projektspezifischen Würdigung der Anhörung nicht weiter eingegangen.

Verschiedene Stellungnahmen bezogen sich auf Punkte der projektspezifischen Methodik, die bereits im Rahmen der Anhörung zum Berichtsplan ausführlich diskutiert wurden (siehe Vorbericht A19-10 [237] bzw. Abschnitt A4.2 des vorliegenden Abschlussberichts). Auf diese wird nicht erneut eingegangen.

Die Zusammenfassung aller Änderungen des Abschlussberichts gegenüber dem Vorbericht, die sich u. a. durch die Anhörung zum Vorbericht ergeben haben, ist in Abschnitt A1.2 dargestellt.

A4.3.1 Spezifische Korrekturhinweise

Die in den Stellungnahmen genannten relevanten, spezifischen Korrekturhinweise zum Vorbericht (Kapitel 1 Hintergrund) wurden überprüft und im Abschlussbericht angepasst.

A4.3.2 Informationsbeschaffung

In einigen Stellungnahmen wurde angemerkt, dass der Studienpool des Vorberichts mit Stand Ende 2019 bzw. Anfang 2020 veraltet sei bzw. die letzte Literatursuche vor ca. 2,5 Jahren stattfand. Damit bleiben aus Sicht der Stellungnehmer aktuelle Studien / Publikationen bzw. Studien nach dem Zeitpunkt 2020 möglicherweise unberücksichtigt.

In den vorliegenden Stellungnahmen wurden keine aktuellen, relevanten Studien benannt, die im Vorbericht unberücksichtigt sind. Auch in der mündlichen Erörterung der Stellungnahmen wurden von den teilnehmenden Stellungnehmenden auf Nachfrage keine zusätzlichen aktuellen Studien benannt, die für die Beantwortung der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung relevant sind.

Zudem wurden die Informationen aus Herstelleranfragen und Suchen in Studienregistern auf laufende Studien geprüft. Dabei wurden 6 potenziell relevante laufende Studien identifiziert (NCT02589600 [ZEST II] [238], EU-CTR2013-001222-26 [239], NCT02130973 [46], NCT02753283 [PROUD] [240], NCT03702140 [PTH-DMAb 2018] [241], EU-CTR2006-006943-29 [242]). Unter diesen Studien war ebenfalls keine Studie, die für die vorliegende Nutzenbewertung relevant ist und zum Zeitpunkt der Anhörung zum Vorbericht abgeschlossen war bzw. (Zwischen-)Ergebnisse berichtete.

Insgesamt ergibt sich aus der Anhörung zum Vorbericht zur Informationsbeschaffung keine Änderung für den Abschlussbericht.

A4.3.3 Endpunkte zu Nebenwirkungen im Vergleich Teriparatid gegenüber Risedronat

Ein Stellungnehmender stellt infrage, dass für die Endpunkte Kieferosteonekrosen sowie symptomatische atypische Femurfrakturen ein Vergleich zwischen Teriparatid und Risedronat sinnvoll ist. Der Stellungnehmende begründet dies damit, dass unter Teriparatid keine Osteonekrosen oder atypischen Femurfrakturen als Nebenwirkungen beschrieben seien. Sowohl bei der Osteonekrose als auch bei der atypischen Femurfraktur handele es sich zwar um seltene, jedoch schwerwiegende Nebenwirkungen. Insofern sei die Einschätzung eines fehlenden Nachteils unter dem Bisphosphonat Risedronat gegenüber Teriparatid aus Sicht des Stellungnehmenden nicht nachvollziehbar.

Osteonekrosen des Kiefers und symptomatische atypische Femurfrakturen stellen im vorliegenden Therapiegebiet relevante, therapiebedingte Endpunkte dar, da es sich um bekannte Nebenwirkungen der Bisphosphonate handelt [8,243]. In der vorliegenden Nutzenbewertung ist es daher sinnvoll, diese Endpunkte im Vergleich zwischen Bisphosphonaten und den anderen zu bewertenden Wirkstoffen (einschließlich Teriparatid) zu betrachten, auch wenn diese Ereignisse unter der Gabe von Teriparatid nach aktuellem Wissensstand nicht beschrieben sind.

Es ist anzumerken, dass in den betrachteten Studien weder unter Teriparatid noch unter Risedronat Osteonekrosen des Kiefers oder symptomatische atypische Femurfrakturen auftraten. Die daraus im Bericht getroffene Aussage, dass es für diese beiden Endpunkte jeweils keinen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden für Teriparatid gegenüber Risedronat gibt, bedeutet im Umkehrschluss nicht, dass eine Gleichheit der untersuchten Wirkstoffe bezogen auf die beiden Endpunkte nachgewiesen wurde.

Die Anmerkung zu den Endpunkten Osteonekrosen des Kiefers und symptomatische atypische Femurfrakturen im Vergleich Teriparatid gegenüber Risedronat führte zu einer Ergänzung im Abschlussbericht (siehe Kapitel 5).

A4.3.4 Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien und Heterogenitätsprüfung der Studienergebnisse

Vereinzelt wurde in den Stellungnahmen die Ähnlichkeit der Studien im indirekten Vergleich von Denosumab gegenüber Zoledronat (Studien DIRECT und FREEDOM vs. Studie HORIZON-PFT) kritisch hinterfragt. Insbesondere fordert ein Stellungnehmender den Ausschluss der Studie DIRECT aus dem indirekten Vergleich, da sich diese von den Studien FREEDOM und HORIZON-PFT unterscheidet. In den Stellungnahmen wurden verschiedene potenzielle Effektmodifikatoren benannt, die aus Sicht der Stellungnehmenden eine ausreichende Ähnlichkeit der Studien des Studienpools infrage stellen. Unter anderem wurden die Studiendauer, die Kalzium-Basistherapie, die Abstammung und das Vorliegen bestehender Frakturen genannt. Insgesamt fordern mehrere Stellungnehmende eine transparentere Darstellung der Prüfung der Ähnlichkeit der Studien bzw. der Einschätzung der unterschiedlichen Frakturrisiken der in den Studien betrachteten Patientinnen. Zudem forderten die Stellungnehmenden genauere Angaben zur verwendeten Methodik wie auch zu den Resultaten der Heterogenitätsprüfung im Rahmen der metaanalytischen Zusammenfassung der Studienergebnisse im Vergleich von Denosumab gegenüber Zoledronat.

Wie im Bericht beschrieben, wurde als zentraler Faktor der Ähnlichkeitsannahme das Frakturrisiko der eingeschlossenen Patientinnen in den Studien eingeschätzt (siehe Abschnitt A3.2). Hierbei wurden die Faktoren Alter, T-Wert, BMI (bzw. Größe und Gewicht) und bereits bestehende Frakturen berücksichtigt. In der Gesamtschau dieser Patientencharakteristika wurde zunächst eine qualitative Einschätzung des Frakturrisikos der in den Studien betrachteten Patientinnen vorgenommen. Zur Objektivierung dieser qualitativen Einschätzung des Frakturrisikos wurde zudem das 10-Jahres-Frakturrisiko für major osteoporotische Frakturen (hüftnahe Frakturen, klinische Wirbelkörperfrakturen, Oberarmfrakturen und Unterarmfrakturen) mit dem FRAX näherungsweise berechnet. Die Region ging ebenfalls in die FRAX-Berechnung ein.

Die Studien FREEDOM und DIRECT wurden als ähnlich angesehen (Studien mit Patientinnen mit hohem Frakturrisiko). Hinsichtlich Studiendauer und Kalzium-Basistherapie beobachtete Unterschiede zwischen den Studien führten nicht dazu, dass die Ähnlichkeit der Studien bzw. die Unterteilung aufgrund des unterschiedlichen Frakturrisikos infrage gestellt wurde.

Es wurde keine Evidenz dazu identifiziert, dass die Gabe unterschiedlich hoher Kalzium-Supplementierungen die Effekte der untersuchten Wirkstoffe auf die betrachteten patientenrelevanten Endpunkte beeinflusst. Von den an der Erörterung teilnehmenden Fachgesellschaften wurde dies insofern bestätigt, als keine Studien bekannt seien, in denen die unterschiedlichen Kalziumdosierungen (z. B. 600 vs. 1000 mg Kalzium) zusätzlich zur laufenden Therapie (z. B. Denosumab oder Zoledronat) verglichen werden bzw. die den Einfluss dieser Dosierungen auf die Studienergebnisse untersuchen.

Hinsichtlich des Studienpools des indirekten Vergleichs von Denosumab gegenüber Zoledronat ergibt sich aus der Anhörung zum Vorbericht keine Änderung für den Abschlussbericht. Die Forderung mehrerer Stellungnehmenden einer transparenteren Darstellung der Prüfung der Ähnlichkeit der Studien bzw. der Einschätzung der unterschiedlichen Frakturrisiken der in den Studien betrachteten Patientinnen wird im Abschlussbericht insofern adressiert, als die berechneten FRAX-Werte für die einzelnen Studien im Abschlussbericht ergänzt wurden (siehe Abschnitt A3.2). Die zusätzliche Forderung der Stellungnehmenden einer genaueren Darstellung der Heterogenitätsprüfung der Studienergebnisse erfolgte im Abschlussbericht durch die Ergänzung der statistischen Maße (Q, p-Wert und I²) zur Prüfung der Heterogenität der Ergebnisse der Studien DIRECT und FREEDOM in der metaanalytischen Zusammenfassung des indirekten Vergleichs von Denosumab gegenüber Zoledronat. Beurteilt wurde eine mögliche Heterogenität durch den p-Wert des Interaktionstests ($p < 0,05$). Eine zusammenfassende Erläuterung, dass keine Heterogenität zwischen den beiden Studien beobachtet wurde, wurde in den entsprechenden Abschnitten ergänzt (siehe Abschnitt A3.3.2).

A4.3.5 Berücksichtigung von Zulassungsstudien zu oralen Bisphosphonaten

Ein Kritikpunkt in der Anhörung war, dass relevante Studien zu den oralen Bisphosphonaten Alendronat, Risedronat und Ibandronat nicht berücksichtigt wurden, für eine Zulassung der Medikation jedoch ausreichend gewesen seien. Sowohl für Alendronat als auch für Risedronat gebe es Zulassungsstudien, die Grundlage für die Bewertung in der DVO-Leitlinie gewesen seien, aber zumindest teilweise keine Berücksichtigung im Bericht des IQWiG gefunden hätten. Aus diesem Grund solle die Methodik des Berichts hinsichtlich der Einschlusskriterien untersucht werden.

Die Diskussion in der mündlichen Erörterung ergab allerdings, dass auch aus Sicht der Stellungnehmenden die Einschlusskriterien bezüglich Alter, Geschlecht, Frakturen und der patientenrelevanten Endpunkte nachvollziehbar sind.

Laut Stellungnahme werde der Eindruck erweckt, als seien die Vergleiche von Denosumab mit allen Bisphosphonaten durchgeführt worden. Es sei außerdem nicht nachvollziehbar, dass Risedronat nicht weiter berücksichtigt wurde.

Hierzu ist insbesondere auf Kapitel 6 und die jeweiligen Zusammenfassungen der Beleglage in Kapitel 4 und A3 zu verweisen, aus denen hervorgeht, dass sich die Aussagen des Berichts nicht auf alle Bisphosphonate beziehen, sondern auf Denosumab gegenüber Zoledronat sowie

Teriparatid gegenüber Risedronat und Alendronat gegenüber Ibandronat. Es wurde in der Erörterung seitens des IQWiG klargestellt, dass nicht die verwendeten Einschlusskriterien, sondern die unvollständige Datenübermittlung des Herstellers dazu geführt hat, dass Risedronat in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden konnte (siehe Abschnitt A3.1.1.3; Anmerkung: mit Ausnahme des Vergleichs Teriparatid gegenüber Risedronat).

Von einem weiteren Stellungnehmenden wurde mit Bezug auf die Zulassungsstudien MK0217-035 und MK0217-037 zu Alendronat hinterfragt, aus welchem Grund im Bericht kein Vergleich von Alendronat gegenüber Zoledronat oder gegenüber Denosumab erfolgt ist.

In der mündlichen Erörterung wurde seitens des IQWiG erläutert – wie im Bericht bereits ausgeführt wurde –, dass innerhalb eines indirekten Vergleichs zunächst solche Studien verglichen wurden, die hinreichend ähnlich waren (vgl. Abschnitt A4.3.4 zur Würdigung der in den Stellungnahmen genannten Aspekte zur Ähnlichkeit der Studien). Für den indirekten Vergleich der Interventionen Denosumab und Bisphosphonate wurden als Hauptanalyse zunächst die 3 hinsichtlich des Frakturrisikos ähnlichen Studien mit Patientinnen mit hohem Frakturrisiko betrachtet: Dies sind die Denosumab-Studien DIRECT und FREEDOM sowie die Zoledronat-Studie HORIZON-PFT, die über den Brückenkomparator Placebo einen adjustierten indirekten Vergleich zwischen Denosumab und Zoledronat ermöglichten. In einer ergänzenden Sensitivitätsanalyse wurden die Alendronat-Studien MK0217-035 und MK0217-037 mit Patientinnen mit mittlerem Frakturrisiko auf der Kante Bisphosphonat(e)-Placebo zur Studie HORIZON-PFT hinzugenommen. Somit ergab sich ein adjustierter indirekter Vergleich von Denosumab gegenüber Zoledronat und Alendronat (siehe Abbildung 5). Allerdings wiesen die Alendronat-Studien MK0217-035 und MK0217-037 jeweils geringe Fallzahlen und teilweise geringe Ereignishäufigkeiten im Vergleich zur Zoledronat-Studie HORIZON-PFT auf und erhielten daher ein unverhältnismäßig hohes Gewicht in der metaanalytischen Zusammenfassung. Insgesamt führte dies zu einer sehr unpräzisen Schätzung auf der Bisphosphonat(e)-Kante. Damit war die Sensitivitätsanalyse als nicht informativ anzusehen und für die Abwägung von Nutzen und Schaden von Denosumab gegenüber Zoledronat und Alendronat nicht verwertbar (siehe Abschnitte A3.3.2.2 und A3.3.2.10). Aussagen zum Nutzen und Schaden von Denosumab konnten daher lediglich gegenüber Zoledronat getroffen werden.

Insgesamt ergibt sich aus der Anhörung zum Vorbericht zur Berücksichtigung von Zulassungsstudien zu oralen Bisphosphonaten keine Änderung für den Abschlussbericht.

A4.3.6 Ergebnisse des Vorberichts im Vergleich zu Einschätzungen der DVO-Leitlinie

In einigen Stellungnahmen wurde angemerkt, dass einzelne Punkte im Vorbericht in ihrer Gesamtheit wissenschaftlich nicht akzeptiert werden können bzw. teilweise Diskrepanzen gegenüber Einschätzungen der DVO-Leitlinie zur Evidenz der Reduktion spezifischer Frakturen bestünden. Zum Beispiel sei in der vorliegenden Nutzenbewertung bezüglich Hüftfrakturen kein Anhaltspunkt für Unterschiede im Nutzen zwischen Alendronat und Ibandronat angegeben worden, was im Widerspruch zu den Ergebnissen der Analysen, welche zur Erstellung der Leitlinie führten, stehe. Aus den Daten, die in der Leitlinie vorliegen, lasse

sich – wie ein Stellungnehmender in der mündlichen Erörterung ausführt – ableiten, dass Alendronat einen Vorteil gegenüber Ibandronat hat. Dieser Vorteil bestehe in einem Nachweis für positive Effekte auf Hüftfrakturen, die für Alendronat vorlägen, für Ibandronat jedoch nicht. Es bestehe laut dem Stellungnehmenden somit keine Konformität zwischen der aktuellen DVO-Leitlinie und der aktuell vorgelegten Nutzenbewertung des IQWiG.

Die Diskussion in der mündlichen Erörterung ergab, dass die wahrgenommene Abweichung zwischen der DVO-Leitlinie und dem IQWiG-Bericht im Wesentlichen auf der unterschiedlichen Fragestellung der beiden Dokumente beruht. Während die Therapieempfehlung in der Leitlinie die bessere Evidenz für Alendronat berücksichtigt, bearbeitet der Bericht des IQWiG die Frage, welche Aussagen auf Basis von Daten zum Vergleich von Bisphosphonaten möglich sind. Eine Diskrepanz der Aussagen von DVO-Leitlinie und Bericht des IQWiG besteht deshalb nicht.

In diesem Zusammenhang wird seitens des Stellungnehmenden in der Erörterung ausgeführt, dass aus einer Studie, die nicht für Frakturen gepowert sei, keine Aussagen über die Frakturrisiko eines Medikaments getroffen werden könnten. Dies treffe auf die Studien zu, die im Vorbericht in den Vergleich Alendronat gegenüber Ibandronat eingingen und nicht darauf ausgelegt seien, Frakturdaten zu untersuchen.

Es ist richtig, dass die Studien Guanabens 2013 und TRIO zum Vergleich von Alendronat gegenüber Ibandronat wenige Patientinnen umfassten und teilweise sehr geringe Ereignishäufigkeiten aufwiesen (siehe Abschnitte A3.5.2.3, A3.5.2.4, A3.5.2.6 und A3.5.2.10). Auf die geringen Fallzahlen der direkt vergleichenden Daten zum Vergleich der Bisphosphonate Alendronat und Ibandronat wurde bereits im Vorbericht hingewiesen (siehe Abschnitte 4.4.5 und A3.5.3 in [237]). Auf Basis der vorliegenden Studienlage ist festzustellen, dass sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden von Alendronat gegenüber Ibandronat ergibt. Diese Aussage ist unabhängig von der Anzahl der in den Studien betrachteten Patientinnen, da diese – wie in der mündlichen Erörterung der Stellungnahmen seitens des IQWiG erläutert – auch bei Fehlen jeglicher Studie für diesen Vergleich zutrifft. Diese Aussage bedeutet im Umkehrschluss nicht, dass eine Gleichheit der untersuchten Wirkstoffe nachgewiesen wurde. Dies wird im Abschlussbericht klargestellt.

Die Anmerkung zu den Ergebnissen des Vorberichts im Vergleich zu Einschätzungen der DVO-Leitlinie führte demnach zu einer Änderung im Abschlussbericht (siehe Abschnitt 4.4.5 und A3.5.3).

A5 Literatur

1. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of medicinal products in the treatment of primary osteoporosis [online]. 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 Consens Statement 2000; 17(1): 1-45.
4. Rossini M, Adami S, Bertoldo F et al. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis. Reumatismo 2016; 68(1): 1-39. <https://dx.doi.org/10.4081/reumatismo.2016.870>.
5. Dachverband Osteologie. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern; Langfassung [online]. 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]. 2019 [Zugriff: 16.10.2019]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg146/evidence/full-guideline-pdf-186818365>.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Osteoporose; Ursachen [online]. 2018 [Zugriff: 20.01.2022]. URL: <https://www.gesundheitsinformation.de/osteoporose.html#Ursachen>.
8. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int 2019; 30(1): 3-44. <https://dx.doi.org/10.1007/s00198-018-4704-5>.
9. National Osteoporosis Guideline Group. Clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis [online]. 2021 [Zugriff: 25.08.2022]. URL: <https://www.nogg.org.uk/sites/nogg/download/NOGG-Guideline-2021-g.pdf>.
10. Camacho PM, Petak SM, Binkley N et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis-2020 Update. Endocr Pract 2020; 26(Suppl 1): 1-46. <https://dx.doi.org/10.4158/gl-2020-0524suppl>.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Osteoporose; Diagnose [online]. 2018 [Zugriff: 20.01.2022]. URL: <https://www.gesundheitsinformation.de/osteoporose.html#Diagnose>.

12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Leitliniensynopse für ein DMP Osteoporose; Rapid Report [online]. 2018 [Zugriff: 11.05.2018]. URL: https://www.iqwig.de/download/V17-02_Rapid-Report_DMP-Osteoporose_V1-0.pdf.
13. Crandall CJ, Newberry SJ, Diamant A et al. Comparative effectiveness of pharmacologic treatments to prevent fractures: an updated systematic review. *Ann Intern Med* 2014; 161(10): 711-723. <https://dx.doi.org/10.7326/M14-0317>.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Osteoporose; Behandlung [online]. 2018 [Zugriff: 20.01.2022]. URL: <https://www.gesundheitsinformation.de/osteoporose.html#Behandlung>.
15. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV 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. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61120-5](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61120-5).
16. Lorentzon M. Treating osteoporosis to prevent fractures: current concepts and future developments. *J Intern Med* 2019; 285(4): 381-394. <https://dx.doi.org/10.1111/joim.12873>.
17. Barrionuevo P, Kapoor E, Asi N 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. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2019-00192>.
18. Freemantle N, Cooper C, Diez-Perez A 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. <https://dx.doi.org/10.1007/s00198-012-2068-9>.
19. Hopkins RB, Goeree R, Pullenayegum E et al. The relative efficacy of nine osteoporosis medications for reducing the rate of fractures in post-menopausal women. *BMC Musculoskelet Disord* 2011; 12: 209. <https://dx.doi.org/10.1186/1471-2474-12-209>.
20. Jansen JP, Bergman GJ, Huels J et al. 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. <https://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2010.06.001>.
21. Migliore A, Broccoli S, Massafra U et al. 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 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. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-3060>.
23. Kanis JA, Oden A, Johnell O et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int* 2007; 18(8): 1033-1046. <https://dx.doi.org/10.1007/s00198-007-0343-y>.

24. Kanis JA, Johnell O, Oden A et al. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008; 19(4): 385-397. <https://dx.doi.org/10.1007/s00198-007-0543-5>.
25. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H et al. Development and use of FRAX in osteoporosis. *Osteoporos Int* 2010; 21 Suppl 2: S407-413. <https://dx.doi.org/10.1007/s00198-010-1253-y>.
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 24.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
27. Cummings SR, Martin JS, McClung MR et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *Obstet Gynecol Surv* 2009; 64(12): 805-807. <https://dx.doi.org/10.1097/01.ogx.0000363236.41902.96>.
28. Black DM, Delmas PD, Eastell R et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356(18): 1809-1822. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa067312>.
29. Liberman UA, Weiss SR, Broll J et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995; 333(22): 1437-1443. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJM199511303332201>.
30. Nakamura T, Matsumoto T, Sugimoto T et al. Clinical Trials Express: fracture risk reduction with denosumab in Japanese postmenopausal women and men with osteoporosis: denosumab fracture intervention randomized placebo controlled trial (DIRECT). *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(7): 2599-2607. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2013-4175>.
31. Organon. FOSAMAX einmal wöchentlich 70 mg Tabletten [online]. 2021 [Zugriff: 30.12.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
32. Teva. Tevanate 10 mg Tabletten [online]. 2020 [Zugriff: 30.12.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
33. Kendler DL, Marin F, Zerbini CAF et al. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 391(10117): 230-240. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32137-2](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32137-2).
34. Guanabens N, Monegal A, Cerda D et al. Randomized trial comparing monthly ibandronate and weekly alendronate for osteoporosis in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2013; 58(6): 2070-2078. <https://dx.doi.org/10.1002/hep.26466>.
35. Paggiosi MA, Peel N, McCloskey E et al. Comparison of the effects of three oral bisphosphonate therapies on the peripheral skeleton in postmenopausal osteoporosis: the TRIO study. *Osteoporos Int* 2014; 25(12): 2729-2741. <https://dx.doi.org/10.1007/s00198-014-2817-z>.

36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bisphosphonate, Teriparatid und Denosumab zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose; Berichtsplan [online]. 2019 [Zugriff: 16.12.2019]. URL: https://www.iqwig.de/download/A19-10_Bisphosphonate-Teriparatid-und-Denosumab-bei-postmenopausaler-Osteoporose_Berichtsplan_V1-0.pdf.
37. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 5.0 [online]. 2017 [Zugriff: 20.01.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
38. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3 [online]. 1995 [Zugriff: 25.11.2020]. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf.
39. Moher D, Hopewell S, Schulz KF et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.c869>.
40. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691. [https://dx.doi.org/10.1016/s0895-4356\(97\)00049-8](https://dx.doi.org/10.1016/s0895-4356(97)00049-8).
41. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.327.7414.557>.
42. Dias S, Welton NJ, Caldwell DM et al. Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. *Stat Med* 2010; 29(7-8): 932-944. <https://dx.doi.org/10.1002/sim.3767>.
43. Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Syn Meth* 2012; 3(4): 312-324. <https://dx.doi.org/10.1002/jrsm.1058>.
44. Schwarzer G, Carpenter JR, Rücker G. *Meta-analysis with R*. Cham: Springer International Publishing; 2015.
45. 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.
46. Health Research. The treatment of osteoporosis using a combination of teriparatide (Forteo) and denosumab [online]. 2017 [Zugriff: 03.07.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02130973>.
47. Helen Hayes Hospital. Cyclic versus daily teriparatide on bone mass [online]. 2017 [Zugriff: 06.07.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00668941>.
48. Amgen. Study to determine the efficacy and safety of romosozumab in the treatment of postmenopausal women with osteoporosis (ARCH) [online]. 2018 [Zugriff: 03.07.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01631214>.

49. Amgen. A multicenter, international, randomized, double-blind, alendronate-controlled study to determine the efficacy and safety of AMG 785 in the treatment of postmenopausal women with osteoporosis [online]. [Zugriff: 09.07.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003142-41.
50. Amgen. A multicenter, international, randomized, double-bind, alendronate-controlled study to determine the efficacy and safety of romosozumab in the treatment of postmenopausal women with osteoporosis [online]. [Zugriff: 09.07.2020]. URL: <https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=085-12>.
51. Eli Lilly. Phase 3 clinical trial of teriparatide in Japan [online]. 2010 [Zugriff: 03.07.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00433160>.
52. Eli Lilly. Sequential use of teriparatide and raloxifene HCl in the treatment of postmenopausal women with osteoporosis [online]. 2007 [Zugriff: 03.07.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00035256>.
53. Institut de Recherches Internationales Servier. A double-blind, multicentric, multinational randomised study to assess the effects of two years administration of 2g per day of strontium ranelate versus alendronate 70mg per week in women with postmenopausal osteoporosis on bone microarchitecture measured by high resolution peripheral-Quantitative Computed Tomography (p-QCT) [online]. [Zugriff: 09.07.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002732-22.
54. Institut de Recherches Internationales Servier. A double-blind, multicentric, multinational randomised study to assess the effects of one year administration of 2 g per day of strontium ranelate versus marketed bisphosphonates in women with postmenopausal osteoporosis on bone microarchitecture as measured by high-resolution peripheral-quantitative computed tomography (p-QCT) [online]. 2018 [Zugriff: 06.07.2020]. URL: <http://isrctn.com/ISRCTN82719233>.
55. Institut de Recherches Internationales Servier. A double-blind, multicentric, multinational randomised study to assess the effects of two years administration of 2 g per day of strontium ranelate versus alendronate 70 mg per week in women with postmenopausal osteoporosis on bone geometry and bone strength measured by peripheral-Quantitative Computed Tomography (p-QCT) [online]. [Zugriff: 09.07.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001509-11.
56. Daiichi Sankyo. Denosumab fracture intervention randomized placebo controlled trial in Japanese patients with osteoporosis (DIRECT) [online]. 2015 [Zugriff: 03.07.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00680953>.

57. Daiichisankyo. Denosumab fracture intervention randomized placebo controlled trial in Japanese patients with osteoporosis [online]. 2015 [Zugriff: 09.07.2020]. URL: <https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-090797>.
58. Hoffmann-La Roche. DIVA study: a study of different regimens of intravenous administration of bonviva (ibandronate) in women with post-menopausal osteoporosis [online]. 2016 [Zugriff: 03.07.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00048074>.
59. Hoffmann-La Roche. A study of bonviva (ibandronate) in women with post-menopausal osteoporosis who have received previous bonviva treatment [online]. 2011 [Zugriff: 03.07.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00551174>.
60. F. Hoffmann-La Roche. Open label, parallel group, multicenter study of two IV ibandronate regimens (2 mg every 2 months and 3 mg every 3 months) in women with postmenopausal osteoporosis who completed trial BM16550 [online]. [Zugriff: 09.07.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002570-32.
61. Eli Lilly. 2-year therapy with teriparatide vs 1-yr therapy followed by 1-year of raloxifene or calcium/vit d in severe postmenopausal osteoporosis [online]. 2007 [Zugriff: 03.07.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00191425>.
62. Amgen. A study to evaluate denosumab in the treatment of postmenopausal osteoporosis [online]. 2020 [Zugriff: 03.07.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089791>.
63. Amgen. Extension study to evaluate the long term safety and efficacy of denosumab in the treatment of osteoporosis [online]. 2020 [Zugriff: 03.07.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00523341>.
64. Amgen. A study to evaluate AMG 162 in the treatment of postmenopausal osteoporosis freedom (fracture reduction evaluation of denosumab in osteoporosis every & months) [online]. [Zugriff: 06.07.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000138-35.
65. Amgen. An open label, single arm, extension study to evaluate the long term safety and sustained efficacy of denosumab (AMG162) in the treatment of postmenopausal osteoporosis [online]. [Zugriff: 09.07.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001041-17.
66. Novartis Pharmaceuticals. HORIZON-PFT: pivotal fracture trial [online]. 2011 [Zugriff: 06.07.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00049829>.
67. Hoffmann-La Roche. MOBILE Study: a study of bonviva (ibandronate) regimens in women with post-menopausal osteoporosis [online]. 2018 [Zugriff: 03.07.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00048061>.
68. Hoffmann-La Roche. A study of bonviva (ibandronate) in women with post-menopausal osteoporosis previously treated with bonviva [online]. 2017 [Zugriff: 03.07.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00081653>.

69. F. Hoffmann-La Roche. Double-blind, partially randomized, parallel group, multicenter study to assess the efficacy and safety of 100 mg and 150 mg monthly oral ibandronate in women with postmenopausal osteoporosis having completed the phase III oral ibandronate trial BM16549 [online]. [Zugriff: 09.07.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001548-60.
70. Shinshu University. Changes of Bone Metabolic Markers and Bone Mineral Density After Denosumab and/or Teriparatide Treatment in Japanese Osteoporotic Patients [online]. 2020 [Zugriff: 18.01.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02156960>.
71. Sheffield Teaching Hospitals NHS Foundation Trust. Bisphosphonate action on the appendicular skeleton: evidence for differential effects [online]. 2018 [Zugriff: 03.07.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00666627>.
72. Sheffield Teaching Hospitals NHS Foundation Trust. Bisphosphonate action on the appendicular skeleton: evidence for differential effects; subtitle: a 2-year randomised parallel group trial of alendronate, ibandronate and risedronate for postmenopausal osteoporosis in secondary care [online]. [Zugriff: 09.07.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004738-33.
73. Eli Lilly. VERtebral Fracture Treatment Comparisons in Osteoporotic Women (VERO) [online]. 2019 [Zugriff: 03.07.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01709110>.
74. Eli Lilly. Teriparatide and risedronate in the treatment of patients with severe postmenopausal osteoporosis: comparative effects on vertebral fractures [online]. [Zugriff: 09.07.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000123-41.
75. Amgen. A Study to Evaluate Denosumab in the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. FREEDOM (Fracture REduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis every 6 Months); study 20030216; clinical study report [unveröffentlicht]. 2008.
76. Hoffmann-La Roche. Randomized, double-blind, parallel groups, multicenter study to compare the efficacy and safety of two IV ibandronate dose regimens (2 mg q 2 mo and 3 mg q 3 mo) with 2.5 mg daily oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: Year 1 Results; study BM16550; clinical study report [unveröffentlicht]. 2004.
77. Hoffmann-La Roche. Randomized, double-blind, parallel groups, multicenter study to compare the efficacy and safety of two IV ibandronate dose regimens (2 mg q 2 mo and 3 mg q 3 mo) with 2.5 mg daily oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: Year 2 Results; study BM16550; clinical study report [unveröffentlicht]. 2005.
78. Eli Lilly. Efficacy and Safety of LY333334 in Japanese Patients with Osteoporosis; study B3D-JE-GHDB; clinical study report [unveröffentlicht]. 2010.
79. Eli Lilly. Comparison of a 2-Year Therapy of Teriparatide Alone and its Sequential Use for 1 Year, with or without Raloxifene HCl, in the Treatment of Severe Postmenopausal Osteoporosis; study B3D-EW-GHAC; clinical study report [unveröffentlicht]. 2008.

80. Eli Lilly. Teriparatide and Risedronate in the Treatment of Patients with Severe Postmenopausal Osteoporosis: Comparative Effects on Vertebral Fractures; study B3D-EW-GHDW; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2017.
81. Merck. Three-year phase III osteoporosis treatment study (U.S.) three year report; study 035; clinical study report [unveröffentlicht]. 1995.
82. Merck. Three-year phase III osteoporosis bone density study (international) three-year report; study 037; clinical study report [unveröffentlicht]. 1995.
83. Merck. Alendronate sodium vs intranasal salmon calcitonin in postmenopausal osteoporosis (italy); study 041; clinical study report [unveröffentlicht]. 1995.
84. Merck. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to determine the effect of oral alendronate sodium for 2 years on bone mineral density in postmenopausal, osteopenic black women of African-American descent; study 063; clinical study report [unveröffentlicht]. 2003.
85. Merck. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate and compare the safety and efficacy of oral alendronate sodium, conjugated estrogens, and combination conjugated estrogens with alendronate sodium for the treatment of postmenopausal osteoporosis; study 072; clinical study report [unveröffentlicht]. 1998.
86. Merck. A randomized, double-blind, multicenter study to compare the safety and efficacy of oral alendronate sodium 10 mg daily, 35 mg twice weekly, and 70 mg once weekly for the treatment of osteoporosis in postmenopausal women; study 118; clinical study report [unveröffentlicht]. 2001.
87. Novartis. A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study to evaluate the safety and efficacy of zoledronic acid in the treatment of osteoporosis in postmenopausal women taking calcium and vitamin D; study ZOL446H2301; clinical study report [unveröffentlicht]. 2006.
88. Hoffmann-La Roche. Randomized, double-blind, double dummy, parallel groups, multicenter study to compare the efficacy and safety of monthly oral administration of 100 mg and 150 mg ibandronate with 2.5 mg daily oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: Year 1 analysis; study BM16549; clinical study report [unveröffentlicht]. 2004.
89. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Romosozumab (Osteoporose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 16.04.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-24_romosozumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
90. Yuan F, Peng W, Yang C et al. Teriparatide versus bisphosphonates for treatment of postmenopausal osteoporosis: a meta-analysis. *Int J Surg* 2019; 66: 1-11. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijssu.2019.03.004>.

91. Yang L, Kang N, Yang JC et al. Drug efficacies on bone mineral density and fracture rate for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a network meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019; 23(6): 2640-2668. https://dx.doi.org/10.26355/eurrev_201903_17414.
92. Tan X, Wen F, Yang W et al. Comparative efficacy and safety of pharmacological interventions for osteoporosis in postmenopausal women: a network meta-analysis (Chongqing, China). *Menopause* 2019; 26(8): 929-939. <https://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000001321>.
93. Lan X, Ma H, Zhang Z et al. Denosumab versus bisphosphonates for treatment of postmenopausal osteoporosis: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2019; 12(9): 11037-11048.
94. Hernandez AV, Perez-Lopez FR, Piscocoya A et al. Comparative efficacy of bone anabolic therapies in women with postmenopausal osteoporosis: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Maturitas* 2019; 129: 12-22. <https://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2019.08.003>.
95. Fink HA, MacDonald R, Forte ML et al. Long-term drug therapy and drug holidays for osteoporosis fracture prevention: a systematic review; AHRQ publication no. 19-EHC016-EF [online]. 2019 [Zugriff: 23.07.2020]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/cer218/pdf>.
96. Diez-Perez A, Marin F, Eriksen EF et al. Effects of teriparatide on hip and upper limb fractures in patients with osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Bone* 2019; 120: 1-8. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2018.09.020>.
97. Wu J, Zhang Q, Yan G et al. Denosumab compared to bisphosphonates to treat postmenopausal osteoporosis: a meta-analysis. *J Orthop Surg* 2018; 13(1): 194. <https://dx.doi.org/10.1186/s13018-018-0865-3>.
98. Wang Y, Jia G, Song J et al. Comparative efficacy of alendronate upon vertebral bone mineral density and fracture rates in East Asians versus non-East Asians with postmenopausal osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Horm Metab Res* 2018; 50(10): 738-746. <https://dx.doi.org/10.1055/a-0741-8300>.
99. Liu GF, Wang ZQ, Liu L et al. A network meta-analysis on the short-term efficacy and adverse events of different anti-osteoporosis drugs for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Cell Biochem* 2018; 119(6): 4469-4481. <https://dx.doi.org/10.1002/jcb.26550>.
100. Cosman F, McMahon D, Dempster D et al. Standard versus cyclic teriparatide and denosumab treatment for osteoporosis: a randomized trial. *J Bone Miner Res* 2020; 35(2): 219-225. <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.3850>.
101. Cosman F, Nieves JW, Roimisher C et al. Administration of teriparatide for four years cyclically compared to two years daily in treatment naive and alendronate treated women. *Bone* 2019; 120: 246-253. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2018.10.020>.

102. Cosman F, Nieves JW, Zion M et al. Daily or cyclical teriparatide treatment in women with osteoporosis on no prior therapy and women on alendronate. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(7): 2769-2776. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2015-1715>.
103. Hirsch C. In postmenopausal women with osteoporosis, romosozumab followed by alendronate reduced fractures vs alendronate alone. *Ann Intern Med* 2018; 168(2): JC3. <https://dx.doi.org/10.7326/ACPJC-2018-168-2-003>.
104. Saag KG, Petersen J, Brandi ML et al. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2017; 377(15): 1417-1427. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1708322>.
105. Miyauchi A, Matsumoto T, Sugimoto T et al. Effects of teriparatide on bone mineral density and bone turnover markers in Japanese subjects with osteoporosis at high risk of fracture in a 24-month clinical study: 12-month, randomized, placebo-controlled, double-blind and 12-month open-label phases. *Bone* 2010; 47(3): 493-502. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2010.05.022>.
106. Yamamoto T, Tsujimoto M, Hamaya E et al. Assessing the effect of baseline status of serum bone turnover markers and vitamin D levels on efficacy of teriparatide 20 mug/day administered subcutaneously in Japanese patients with osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 2013; 31(2): 199-205. <https://dx.doi.org/10.1007/s00774-012-0403-z>.
107. Yamamoto T, Tsujimoto M, Sowa H. Safety of daily teriparatide treatment: a post hoc analysis of a Phase III study to investigate the possible association of teriparatide treatment with calcium homeostasis in patients with serum procollagen type I N-terminal propeptide elevation. *Clin Interv Aging* 2015; 10: 1101-1109. <https://dx.doi.org/10.2147/CIA.S83549>.
108. Adami S, San Martin J, Munoz-Torres M et al. Effect of raloxifene after recombinant teriparatide [hPTH(1-34)] treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2008; 19(1): 87-94. <https://dx.doi.org/10.1007/s00198-007-0485-y>.
109. Bai H, Jing D, Guo A et al. Randomized controlled trial of zoledronic acid for treatment of osteoporosis in women. *J Int Med Res* 2013; 41(3): 697-704. <https://dx.doi.org/10.1177/0300060513480917>.
110. Carfora E, Sergio F, Bellini P et al. Effect of treatment of postmenopausal osteoporosis with continuous daily oral alendronate and the incidence of fractures. *Gazz Med Ital* 1998; 157(4): 105-109.
111. Rizzoli R, Chapurlat RD, Laroche JM et al. Effects of strontium ranelate and alendronate on bone microstructure in women with osteoporosis: results of a 2-year study. *Osteoporos Int* 2012; 23(1): 305-315. <https://dx.doi.org/10.1007/s00198-011-1758-z>.
112. Rizzoli R, Laroche M, Krieg MA et al. Strontium ranelate and alendronate have differing effects on distal tibia bone microstructure in women with osteoporosis. *Rheumatol Int* 2010; 30(10): 1341-1348. <https://dx.doi.org/10.1007/s00296-010-1542-y>.

113. Sone T, Kon N, Gaither KW et al. Effects of 3-year denosumab treatment on hip structure in Japanese postmenopausal women and men with osteoporosis. *Bone Rep* 2017; 7: 164-171. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bonr.2017.11.002>.
114. Bianchi G, Czerwinski E, Kenwright A et al. Long-term administration of quarterly IV ibandronate is effective and well tolerated in postmenopausal osteoporosis: 5-year data from the DIVA study long-term extension. *Osteoporos Int* 2012; 23(6): 1769-1778. <https://dx.doi.org/10.1007/s00198-011-1793-9>.
115. Delmas PD, Adami S, Strugala C et al. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one-year results from the dosing intravenous administration study. *Arthritis Rheum* 2006; 54(6): 1838-1846. <https://dx.doi.org/10.1002/art.21918>.
116. Eisman JA, Civitelli R, Adami S et al. Efficacy and tolerability of intravenous ibandronate injections in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the DIVA study. *J Rheumatol* 2008; 35(3): 488-497.
117. Recker RR, Ste-Marie LG, Langdahl B et al. Effects of intermittent intravenous ibandronate injections on bone quality and micro-architecture in women with postmenopausal osteoporosis: the DIVA study. *Bone* 2010; 46(3): 660-665. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2009.11.004>.
118. Sambrook P, Cranney A, Adachi JD. Risk reduction of non-vertebral fractures with intravenous ibandronate: post-hoc analysis from DIVA. *Curr Med Res Opin* 2010; 26(3): 599-604. <https://dx.doi.org/10.1185/03007990903512321>.
119. El-Hamamsy MH, Eltoukhy HG, Hasanein MM. A pilot study to assess the efficacy and side effects of silymarin alone and in combination with alendronate in treatment of postmenopausal osteoporosis. *Int J Pharm Sci Res* 2016; 7(3): 1012-1020. <https://dx.doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.7%283%29.1012-20>.
120. Boonen S, Marin F, Obermayer-Pietsch B et al. Effects of previous antiresorptive therapy on the bone mineral density response to two years of teriparatide treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(3): 852-860. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2007-0711>.
121. Eastell R, Nickelsen T, Marin F et al. Sequential treatment of severe postmenopausal osteoporosis after teriparatide: final results of the randomized, controlled European Study of Forsteo (EUROFORS). *J Bone Miner Res* 2009; 24(4): 726-736. <https://dx.doi.org/10.1359/jbmr.081215>.
122. Lyritis G, Marin F, Barker C et al. Back pain during different sequential treatment regimens of teriparatide: results from EUROFORS. *Curr Med Res Opin* 2010; 26(8): 1799-1807. <https://dx.doi.org/10.1185/03007995.2010.488516>.

123. Minne H, Audran M, Simoes ME et al. Bone density after teriparatide in patients with or without prior antiresorptive treatment: one-year results from the EUROFORS study. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(11): 3117-3128. <https://dx.doi.org/10.1185/03007990802466595>.
124. Schnell R, Graeff C, Krebs A et al. Changes in cross-sectional area of spinal canal and vertebral body under 2 years of teriparatide treatment: results from the EUROFORS study. *Calcif Tissue Int* 2010; 87(2): 130-136. <https://dx.doi.org/10.1007/s00223-010-9386-8>.
125. Evio S, Tarkkila L, Sorsa T et al. Effects of alendronate and hormone replacement therapy, alone and in combination, on saliva, periodontal conditions and gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 levels in women with osteoporosis. *Oral Dis* 2006; 12(2): 187-193. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1601-0825.2005.01186.x>.
126. Evio S, Tiitinen A, Laitinen K et al. Effects of alendronate and hormone replacement therapy, alone and in combination, on bone mass and markers of bone turnover in elderly women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(2): 626-631. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2003-030198>.
127. Frediani B, Allegri A, Bisogno S et al. Effects of combined treatment with calcitriol plus alendronate on bone mass and bone turnover in postmenopausal osteoporosis: two years of continuous treatment. *Clin Drug Investig* 1998; 15(3): 235-244. <https://dx.doi.org/10.2165/00044011-199815030-00008>.
128. Adachi JD, Bone HG, Daizadeh NS et al. Influence of subject discontinuation on long-term nonvertebral fracture rate in the denosumab FREEDOM Extension study. *BMC Musculoskelet Disord* 2017; 18(1): 174. <https://dx.doi.org/10.1186/s12891-017-1520-6>.
129. Adami S, Libanati C, Boonen S et al. Denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis does not interfere with fracture-healing: results from the FREEDOM trial. *J Bone Joint Surg Am* 2012; 94(23): 2113-2119. <https://dx.doi.org/10.2106/JBJS.K.00774>.
130. Austin M, Yang YC, Vittinghoff E et al. Relationship between bone mineral density changes with denosumab treatment and risk reduction for vertebral and nonvertebral fractures. *J Bone Miner Res* 2012; 27(3): 687-693. <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.1472>.
131. Bilezikian JP, Lin CJF, Brown JP et al. Long-term denosumab treatment restores cortical bone loss and reduces fracture risk at the forearm and humerus: analyses from the FREEDOM Extension cross-over group. *Osteoporos Int* 2019; 30(9): 1855-1864. <https://dx.doi.org/10.1007/s00198-019-05020-8>.
132. Bolognese MA, Tegljaerg CS, Zanchetta JR et al. Denosumab significantly increases DXA BMD at both trabecular and cortical sites: results from the FREEDOM study. *J Clin Densitom* 2013; 16(2): 147-153. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jocd.2012.02.006>.
133. Bone HG, Chapurlat R, Brandi ML et al. The effect of three or six years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the FREEDOM extension. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(11): 4483-4492. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2013-1597>.

134. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5(7): 513-523. [https://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30138-9](https://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30138-9).
135. Bone HG, Wagman RB, Pannacciulli N et al. Denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: authors' reply. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5(10): 768-769. <https://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587%2817%2930288-7>.
136. Boonen S, Adachi JD, Man Z et al. Treatment with denosumab reduces the incidence of new vertebral and hip fractures in postmenopausal women at high risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(6): 1727-1736. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2010-2784>.
137. Brown JP, Reid IR, Wagman RB et al. Effects of up to 5 years of denosumab treatment on bone histology and histomorphometry: the FREEDOM study extension. *J Bone Miner Res* 2014; 29(9): 2051-2056. <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.2236>.
138. Brown JP, Roux C, Topping O et al. Discontinuation of denosumab and associated fracture incidence: analysis from the Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months (FREEDOM) trial. *J Bone Miner Res* 2013; 28(4): 746-752. <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.1808>.
139. Chavassieux P, Portero-Muzy N, Roux JP et al. Reduction of cortical bone turnover and erosion depth after 2 and 3 years of denosumab: iliac bone histomorphometry in the FREEDOM Trial. *J Bone Miner Res* 2019; 34(4): 626-631. <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.3631>.
140. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R et al. Vertebral fractures after discontinuation of denosumab: a post hoc analysis of the randomized placebo-controlled FREEDOM Trial and its extension. *J Bone Miner Res* 2018; 33(2): 190-198. <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.3337>.
141. Cummings SR, San Martin J, McClung MR et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361(8): 756-765. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0809493>.
142. Dempster DW, Brown JP, Fahrleitner-Pammer A et al. Effects of long-term denosumab on bone histomorphometry and mineralization in women with postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103(7): 2498-2509. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2017-02669>.
143. Dimai HP, Ljuhar R, Ljuhar D et al. Assessing the effects of long-term osteoporosis treatment by using conventional spine radiographs: results from a pilot study in a sub-cohort of a large randomized controlled trial. *Skeletal Radiol* 2019; 48(7): 1023-1032. <https://dx.doi.org/10.1007/s00256-018-3118-y>.
144. Eastell R, Christiansen C, Grauer A et al. Effects of denosumab on bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2011; 26(3): 530-537. <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.251>.

145. Ferrari S, Adachi JD, Lippuner K et al. Further reductions in nonvertebral fracture rate with long-term denosumab treatment in the FREEDOM open-label extension and influence of hip bone mineral density after 3 years. *Osteoporos Int* 2015; 26(12): 2763-2771. <https://dx.doi.org/10.1007/s00198-015-3179-x>.
146. Ferrari S, Butler PW, Kendler DL et al. Further nonvertebral fracture reduction beyond 3 years for up to 10 years of denosumab treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104(8): 3450-3461. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2019-00271>.
147. Gatti D, Viapiana O, Fracassi E et al. Sclerostin and DKK1 in postmenopausal osteoporosis treated with denosumab. *J Bone Miner Res* 2012; 27(11): 2259-2263. <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.1681>.
148. Genant HK, Libanati C, Engelke K et al. Improvements in hip trabecular, subcortical, and cortical density and mass in postmenopausal women with osteoporosis treated with denosumab. *Bone* 2013; 56(2): 482-488. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2013.07.011>.
149. Hadji P, Bock O, Resch H et al. Reduktion des Frakturrisikos unter Denosumab bei postmenopausalen Frauen in Abhängigkeit der Behandlungsbedürftigkeit nach DVO-Leitlinie 2009: eine Subgruppenanalyse der FREEDOM-Studie. *Osteologie* 2013; 22(1): 39-45.
150. Jamal SA, Ljunggren O, Stehman-Breen C et al. Effects of denosumab on fracture and bone mineral density by level of kidney function. *J Bone Miner Res* 2011; 26(8): 1829-1835. <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.403>.
151. Keaveny TM, McClung MR, Genant HK et al. Femoral and vertebral strength improvements in postmenopausal women with osteoporosis treated with denosumab. *J Bone Miner Res* 2014; 29(1): 158-165. <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.2024>.
152. Kendler DL, Chines A, Brandi ML et al. The risk of subsequent osteoporotic fractures is decreased in subjects experiencing fracture while on denosumab: results from the FREEDOM and FREEDOM Extension studies. *Osteoporos Int* 2019; 30(1): 71-78. <https://dx.doi.org/10.1007/s00198-018-4687-2>.
153. Lee C. Beneficial effects of denosumab for reducing risk of vertebral and nonvertebral fractures. *Curr Osteoporos Rep* 2009; 7(4): 107-108. <https://dx.doi.org/10.1007/s11914-009-0025-0>.
154. McCloskey EV, Johansson H, Oden A et al. Denosumab reduces the risk of osteoporotic fractures in postmenopausal women, particularly in those with moderate to high fracture risk as assessed with FRAX. *J Bone Miner Res* 2012; 27(7): 1480-1486. <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.1606>.
155. McClung MR, Boonen S, Topping O et al. Effect of denosumab treatment on the risk of fractures in subgroups of women with postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2012; 27(1): 211-218. <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.536>.

156. McClung MR, Lippuner K, Brandi ML et al. Effect of denosumab on trabecular bone score in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2017; 28(10): 2967-2973. <https://dx.doi.org/10.1007/s00198-017-4140-y>.
157. McClung MR, Zanchetta JR, Hoiseth A et al. Denosumab densitometric changes assessed by quantitative computed tomography at the spine and hip in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Densitom* 2013; 16(2): 250-256. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jocd.2012.02.014>.
158. Napoli N, Pannacciulli N, Vittinghoff E et al. Effect of denosumab on fasting glucose in women with diabetes or prediabetes from the FREEDOM trial. *Diabetes Metab Res Rev* 2018; 34(4): e2991. <https://dx.doi.org/10.1002/dmrr.2991>.
159. Palacios S, Kalouche-Khalil L, Rizzoli R et al. Treatment with denosumab reduces secondary fracture risk in women with postmenopausal osteoporosis. *Climacteric* 2015; 18(6): 805-812. <https://dx.doi.org/10.3109/13697137.2015.1045484>.
160. Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C et al. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the first two years of the FREEDOM extension. *J Bone Miner Res* 2012; 27(3): 694-701. <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.1479>.
161. Papapoulos S, Lippuner K, Roux C et al. The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM Extension study. *Osteoporos Int* 2015; 26(12): 2773-2783. <https://dx.doi.org/10.1007/s00198-015-3234-7>.
162. Poole KE, Treece GM, Gee AH et al. Denosumab rapidly increases cortical bone in key locations of the femur: a 3D bone mapping study in women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2015; 30(1): 46-54. <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.2325>.
163. Samelson EJ, Miller PD, Christiansen C et al. RANKL inhibition with denosumab does not influence 3-year progression of aortic calcification or incidence of adverse cardiovascular events in postmenopausal women with osteoporosis and high cardiovascular risk. *J Bone Miner Res* 2014; 29(2): 450-457. <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.2043>.
164. Schwartz AV, Schafer AL, Grey A et al. Effects of antiresorptive therapies on glucose metabolism: results from the FIT, HORIZON-PFT, and FREEDOM trials. *J Bone Miner Res* 2013; 28(6): 1348-1354. <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.1865>.
165. Silverman S, Viswanathan HN, Yang YC et al. Impact of clinical fractures on health-related quality of life is dependent on time of assessment since fracture: results from the FREEDOM trial. *Osteoporos Int* 2012; 23(4): 1361-1369. <https://dx.doi.org/10.1007/s00198-011-1720-0>.
166. Silverman SL, Wang A, Cheng L et al. Comorbidity indices for clinical trials: adaptation of two existing indices for use with the FREEDOM trial in women with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2016; 27(1): 75-80. <https://dx.doi.org/10.1007/s00198-015-3215-x>.

167. Simon JA, Recknor C, Moffett AH Jr et al. Impact of denosumab on the peripheral skeleton of postmenopausal women with osteoporosis: bone density, mass, and strength of the radius, and wrist fracture. *Menopause* 2013; 20(2): 130-137. <https://dx.doi.org/10.1097/gme.0b013e318267f909>.
168. Watts NB, Brown JP, Papapoulos S et al. Safety observations with 3 years of denosumab exposure: comparison between subjects who received denosumab during the randomized FREEDOM Trial and subjects who crossed over to denosumab during the FREEDOM extension. *J Bone Miner Res* 2017; 32(7): 1481-1485. <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.3119>.
169. Watts NB, Grbic JT, Binkley N et al. Invasive oral procedures and events in postmenopausal women with osteoporosis treated with denosumab for up to 10 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104(6): 2443-2452. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2018-01965>.
170. Watts NB, Roux C, Modlin JF et al. Infections in postmenopausal women with osteoporosis treated with denosumab or placebo: coincidence or causal association? *Osteoporos Int* 2012; 23(1): 327-337. <https://dx.doi.org/10.1007/s00198-011-1755-2>.
171. Zebaze R, Libanati C, McClung MR et al. Denosumab reduces cortical porosity of the proximal femoral shaft in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2016; 31(10): 1827-1834. <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.2855>.
172. Zysset P, Pahr D, Engelke K et al. Comparison of proximal femur and vertebral body strength improvements in the FREEDOM trial using an alternative finite element methodology. *Bone* 2015; 81: 122-130. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2015.06.025>.
173. Gonnelli S, Cepollaro C, Pondrelli C et al. Bone turnover and the response to alendronate treatment in postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1999; 65(5): 359-364. <https://dx.doi.org/10.1007/s002239900713>.
174. Black DM, Kelly MP, Genant HK et al. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *N Engl J Med* 2010; 362(19): 1761-1771. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1001086>.
175. Cauley JA, Black D, Boonen S et al. Once-yearly zoledronic acid and days of disability, bed rest, and back pain: randomized, controlled HORIZON Pivotal Fracture Trial. *J Bone Miner Res* 2011; 26(5): 984-992. <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.292>.
176. Chapurlat RD. Single annual injectable treatment for postmenopausal osteoporosis. *Expert Opin Drug Deliv* 2008; 5(5): 583-591. <https://dx.doi.org/10.1517/17425247.5.5.583>.
177. Delmas PD, Munoz F, Black DM et al. Effects of yearly zoledronic acid 5 mg on bone turnover markers and relation of PINP with fracture reduction in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2009; 24(9): 1544-1551. <https://dx.doi.org/10.1359/jbmr.090310>.
178. Donggrel SA. New horizons for zoledronic acid: results of the HORIZON trials in postmenopausal women with osteoporosis and after hip fracture. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9(4): 663-668. <https://dx.doi.org/10.1517/14656566.9.4.663>.

179. Eastell R, Black DM, Boonen S et al. Effect of once-yearly zoledronic acid five milligrams on fracture risk and change in femoral neck bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(9): 3215-3225. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2008-2765>.
180. Eastell R, Lang T, Boonen S et al. Effect of once-yearly zoledronic acid on the spine and hip as measured by quantitative computed tomography: results of the HORIZON Pivotal Fracture Trial. *Osteoporos Int* 2010; 21(7): 1277-1285. <https://dx.doi.org/10.1007/s00198-009-1077-9>.
181. Gamsjaeger S, Buchinger B, Zwettler E et al. Bone material properties in actively bone-forming trabeculae in postmenopausal women with osteoporosis after three years of treatment with once-yearly zoledronic acid. *J Bone Miner Res* 2011; 26(1): 12-18. <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.180>.
182. Gamsjaeger S, Hofstetter B, Zwettler E et al. Effects of 3 years treatment with once-yearly zoledronic acid on the kinetics of bone matrix maturation in osteoporotic patients. *Osteoporos Int* 2013; 24(1): 339-347. <https://dx.doi.org/10.1007/s00198-012-2202-8>.
183. Grbic JT, Black DM, Lyles KW et al. The incidence of osteonecrosis of the jaw in patients receiving 5 milligrams of zoledronic acid: data from the Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly clinical trials program. *J Am Dent Assoc* 2010; 141(11): 1365-1370. <https://dx.doi.org/10.14219/jada.archive.2010.0082>.
184. Grbic JT, Landesberg R, Lin SQ et al. Incidence of osteonecrosis of the jaw in women with postmenopausal osteoporosis in the Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly Pivotal Fracture Trial. *J Am Dent Assoc* 2008; 139(1): 32-40. <https://dx.doi.org/10.14219/jada.archive.2008.0017>.
185. Hue TF, Cummings SR, Cauley JA et al. Effect of bisphosphonate use on risk of postmenopausal breast cancer: results from the randomized clinical trials of alendronate and zoledronic acid. *JAMA Intern Med* 2014; 174(10): 1550-1557. <https://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.3634>.
186. Hwang JS, Chin LS, Chen JF et al. The effects of intravenous zoledronic acid in Chinese women with postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 2011; 29(3): 328-333. <https://dx.doi.org/10.1007/s00774-010-0223-y>.
187. Jacques RM, Boonen S, Cosman F et al. Relationship of changes in total hip bone mineral density to vertebral and nonvertebral fracture risk in women with postmenopausal osteoporosis treated with once-yearly zoledronic acid 5 mg: the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res* 2012; 27(8): 1627-1634. <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.1644>.
188. Popp AW, Buffat H, Cavelti A et al. Cortical bone loss at the tibia in postmenopausal women with osteoporosis is associated with incident non-vertebral fractures: results of a randomized controlled ancillary study of HORIZON. *Maturitas* 2014; 77(3): 287-293. <https://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.12.013>.

189. Popp AW, Guler S, Lamy O et al. Effects of zoledronate versus placebo on spine bone mineral density and microarchitecture assessed by the trabecular bone score in postmenopausal women with osteoporosis: a three-year study. *J Bone Miner Res* 2013; 28(3): 449-454. <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.1775>.
190. Recker RR, Delmas PD, Halse J et al. Effects of intravenous zoledronic acid once yearly on bone remodeling and bone structure. *J Bone Miner Res* 2008; 23(1): 6-16. <https://dx.doi.org/10.1359/jbmr.070906>.
191. Reid IR, Black DM, Eastell R et al. Reduction in the risk of clinical fractures after a single dose of zoledronic acid 5 milligrams. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(2): 557-563. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2012-2868>.
192. Ringe JD, Nitschmann S. Zoledronsäure zur Frakturprophylaxe: HORIZON-Studie (Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic acid ONce yearly). *Internist* 2008; 49(4): 502-504. <https://dx.doi.org/10.1007/s00108-008-2067-2>.
193. Sambrook PN, Silverman SL, Cauley JA et al. Health-related quality of life and treatment of postmenopausal osteoporosis: results from the HORIZON-PFT. *Bone* 2011; 48(6): 1298-1304. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2011.03.719>.
194. Wustrack R, Seeman E, Bucci-Rechtweg C et al. Predictors of new and severe vertebral fractures: results from the HORIZON Pivotal Fracture Trial. *Osteoporos Int* 2012; 23(1): 53-58. <https://dx.doi.org/10.1007/s00198-011-1664-4>.
195. Yang L, Sycheva AV, Black DM et al. Site-specific differential effects of once-yearly zoledronic acid on the hip assessed with quantitative computed tomography: results from the HORIZON Pivotal Fracture Trial. *Osteoporos Int* 2013; 24(1): 329-338. <https://dx.doi.org/10.1007/s00198-012-2200-x>.
196. Kuzmanova SI, Solakov PC, Geneva-Popova MG. Adherence to bisphosphonate therapy in postmenopausal osteoporotic women. *Folia Med (Plovdiv)* 2011; 53(3): 25-31. <https://dx.doi.org/10.2478/v10153-011-0053-2>.
197. Liang BC, Shi ZY, Wang B et al. Intravenous zoledronic acid 5 mg on bone turnover markers and bone mineral density in East China subjects with newly diagnosed osteoporosis: a 24-month clinical study. *Orthop Audiosynop Contin Med Educ* 2017; 9(1): 103-109. <https://dx.doi.org/10.1111/os.12307>.
198. Boivin GY, Chavassieux PM, Santora AC et al. Alendronate increases bone strength by increasing the mean degree of mineralization of bone tissue in osteoporotic women. *Bone* 2000; 27(5): 687-694. [https://dx.doi.org/10.1016/s8756-3282\(00\)00376-8](https://dx.doi.org/10.1016/s8756-3282(00)00376-8).
199. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; 350(12): 1189-1199. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa030897>.

200. Chavassieux PM, Arlot ME, Reda C et al. Histomorphometric assessment of the long-term effects of alendronate on bone quality and remodeling in patients with osteoporosis. *J Clin Invest* 1997; 100(6): 1475-1480. <https://dx.doi.org/10.1172/JCI119668>.
201. Devogelaer JP, Broll H, Correa-Rotter R et al. Oral alendronate induces progressive increases in bone mass of the spine, hip, and total body over 3 years in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone* 1996; 18(2): 141-150. [https://dx.doi.org/10.1016/8756-3282\(95\)00436-x](https://dx.doi.org/10.1016/8756-3282(95)00436-x).
202. Garnero P, Darte C, Delmas PD. A model to monitor the efficacy of alendronate treatment in women with osteoporosis using a biochemical marker of bone turnover. *Bone* 1999; 24(6): 603-609. [https://dx.doi.org/10.1016/s8756-3282\(99\)00087-3](https://dx.doi.org/10.1016/s8756-3282(99)00087-3).
203. Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R et al. Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(9): 3109-3115. <https://dx.doi.org/10.1210/jcem.85.9.6777>.
204. Tucci JR, Tonino RP, Emkey RD et al. Effect of three years of oral alendronate treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *Am J Med* 1996; 101(5): 488-501. [https://dx.doi.org/10.1016/s0002-9343\(96\)00282-3](https://dx.doi.org/10.1016/s0002-9343(96)00282-3).
205. Watts NB, Jenkins DK, Visor JM et al. Comparison of bone and total alkaline phosphatase and bone mineral density in postmenopausal osteoporotic women treated with alendronate. *Osteoporos Int* 2001; 12(4): 279-288. <https://dx.doi.org/10.1007/s001980170117>.
206. Bone HG, Greenspan SL, McKeever C et al. Alendronate and estrogen effects in postmenopausal women with low bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(2): 720-726. <https://dx.doi.org/10.1210/jcem.85.2.6393>.
207. Greenspan SL, Emkey RD, Bone HG et al. Significant differential effects of alendronate, estrogen, or combination therapy on the rate of bone loss after discontinuation of treatment of postmenopausal osteoporosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2002; 137(11): 875-883. <https://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-137-11-200212030-00008>.
208. Hochberg MC, Silverman SL, Barr CE et al. The utility of changes in serum levels of C-terminal telopeptide of type I collagen in predicting patient response to oral monthly ibandronate therapy. *J Clin Densitom* 2010; 13(2): 181-189. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jocd.2010.01.007>.
209. Miller PD, McClung MR, Macovei L et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. *J Bone Miner Res* 2005; 20(8): 1315-1322. <https://dx.doi.org/10.1359/JBMR.050313>.
210. Miller PD, Recker RR, Reginster JY et al. Efficacy of monthly oral ibandronate is sustained over 5 years: the MOBILE long-term extension study. *Osteoporos Int* 2012; 23(6): 1747-1756. <https://dx.doi.org/10.1007/s00198-011-1773-0>.

211. Reginster JY, Adami S, Lakatos P et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(5): 654-661. <https://dx.doi.org/10.1136/ard.2005.044958>.
212. Stakkestad JA, Lakatos P, Lorenc R et al. Monthly oral ibandronate is effective and well tolerated after 3 years: the MOBILE long-term extension. *Clin Rheumatol* 2008; 27(8): 955-960. <https://dx.doi.org/10.1007/s10067-007-0824-6>.
213. Zaidi M, Epstein S, Friend K. Modeling of serum C-telopeptide levels with daily and monthly oral ibandronate in humans. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1068: 560-563. <https://dx.doi.org/10.1196/annals.1346.058>.
214. Muscoso E, Puglisi N, Mamazza C et al. Antiresorption therapy and reduction in fracture susceptibility in the osteoporotic elderly patient: open study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2004; 8(2): 97-102.
215. Nakamura Y, Suzuki T, Kamimura M et al. Two-year clinical outcome of denosumab treatment alone and in combination with teriparatide in Japanese treatment-naive postmenopausal osteoporotic women. *Bone Res* 2017; 5: 16055. <https://dx.doi.org/10.1038/boneres.2016.55>.
216. Suzuki T, Nakamura Y, Kato H. Efficacy of 4-year denosumab treatment alone or in combination with teriparatide in Japanese postmenopausal osteoporotic women. *Mod Rheumatol* 2019; 29(4): 676-681. <https://dx.doi.org/10.1080/14397595.2018.1524997>.
217. Peretz A, Siderova V, Body JJ et al. Response to alendronate in osteoporotic women previously treated with pamidronate. *Maturitas* 2003; 44(2): 111-115. [https://dx.doi.org/10.1016/s0378-5122\(02\)00318-3](https://dx.doi.org/10.1016/s0378-5122(02)00318-3).
218. Rizzoli R, Greenspan SL, Bone G 3rd et al. Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2002; 17(11): 1988-1996. <https://dx.doi.org/10.1359/jbmr.2002.17.11.1988>.
219. Sosa M, Hernandez D, Segarra MC et al. Effect of two forms of alendronate administration upon bone mass after two years of treatment. *J Clin Densitom* 2002; 5(1): 27-34. <https://dx.doi.org/10.1385/jcd:5:1:027>.
220. Tan W, Sun J, Zhou L et al. Randomized trial comparing efficacies of zoledronate and alendronate for improving bone mineral density and inhibiting bone remodelling in women with post-menopausal osteoporosis. *J Clin Pharm Ther* 2016; 41(5): 519-523. <https://dx.doi.org/10.1111/jcpt.12429>.
221. Tascioglu F, Colak O, Armagan O et al. The treatment of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis receiving glucocorticoids: a comparison of alendronate and intranasal salmon calcitonin. *Rheumatol Int* 2005; 26(1): 21-29. <https://dx.doi.org/10.1007/s00296-004-0496-3>.

222. Gossiel F, Paggiosi MA, Naylor KE et al. The effect of bisphosphonates on bone turnover and bone balance in postmenopausal women with osteoporosis: the T-score bone marker approach in the TRIO study. *Bone* 2019; 131: 115158. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2019.115158>.
223. Naylor KE, Jacques RM, Paggiosi M et al. Response of bone turnover markers to three oral bisphosphonate therapies in postmenopausal osteoporosis: the TRIO study. *Osteoporos Int* 2016; 27(1): 21-31. <https://dx.doi.org/10.1007/s00198-015-3145-7>.
224. Geusens P, Marin F, Kendler DL et al. Effects of teriparatide compared with risedronate on the risk of fractures in subgroups of postmenopausal women with severe osteoporosis: the VERO Trial. *J Bone Miner Res* 2018; 33(5): 783-794. <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.3384>.
225. Kendler DL, Marin F, Geusens P et al. Psychotropic medications and proton pump inhibitors and the risk of fractures in the teriparatide versus risedronate VERO clinical trial. *Bone* 2020; 130: 115113. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2019.115113>.
226. Department of Error. *Lancet* 2018; 392(10162): 2352. <https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736%2818%2932944-1>.
227. Department of Error. *Lancet* 2018; 391(10117): 204. [https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)33099-4](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(17)33099-4).
228. Minisola S, Marin F, Kendler DL et al. Serum 25-hydroxy-vitamin D and the risk of fractures in the teriparatide versus risedronate VERO clinical trial. *Arch Osteoporos* 2019; 14(1): 10. <https://dx.doi.org/10.1007/s11657-019-0561-x>.
229. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. *Arzneiverordnung in der Praxis* 2020; 47(1-2).
230. Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK. FRAX; Fracture Risk Assessment Tool [online]. [Zugriff: 24.08.2022]. URL: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/index.aspx>.
231. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
232. EUnetHTA OTCA19 Assessment Team. Screening for osteoporosis in the general population [online]. 2019 [Zugriff: 22.03.2022]. URL: https://eunethta.eu/wp-content/uploads/2019/09/2019-09-13_OTCA19_Screening-for-osteoporosis_final.pdf
233. European Medicines Agency. CHMP assessment report for prolia [online]. 2010 [Zugriff: 21.05.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/prolia-epar-public-assessment-report_en.pdf.
234. Rizzoli R. Postmenopausal osteoporosis: assessment and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2018; 32(5): 739-757. <https://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2018.09.005>.

235. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Etelcalcetid (sekundärer Hyperparathyreoidismus) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2017 [Zugriff: 21.05.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a17-25_etelcalcetid_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
236. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344(19): 1434-1441. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJM200105103441904>.
237. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bisphosphonate, Teriparatid und Denosumab zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose; Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung) [online]. 2022 [Zugriff: 13.06.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a19-10_bisphosphonate-teriparatid-und-denosumab-bei-postmenopausaler-osteoporose_vorbericht_v1-0.pdf.
238. Greenspan SL. Zoledronic acid for osteoporotic fracture prevention (ZEST II) (ZEST II) [online]. 2020 [Zugriff: 06.07.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02589600>.
239. Aalborg University Hospital. Markers of bonestatus in diabetes mellitus patients (type 1 and type 2) and the effect of antiresorptive treatment on glycemc markers [online]. [Zugriff: 09.07.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001222-26.
240. Greenspan SL. Preventing osteoporosis using denosumab (PROUD) [online]. 2020 [Zugriff: 06.07.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02753283>.
241. Shinshu University. Examination how the administration period of teriparatide affects bone metabolism and bone mineral density prior to denosumab therapy [online]. 2018 [Zugriff: 03.07.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03702140>.
242. Hospices Civils de Lyon. Essai randomise, en double aveugle contre placebo evaluant l'efficacite du risedronate oral 35 mg par semaine dans la prevention de la perte osseuse chez la femme atteinte d'un cancer du sein traite par inhibiteurs de l'aromatase [online]. [Zugriff: 09.07.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006943-29.
243. European Medicines Agency. Assessment report for bisphosphonates containing medicinal products; Alendronic acid, clodronic acid, etidronic acid, ibandronic acid, neridronic acid, pamidronic acid, risedronic acid and tiludronic acid; Procedure No.: EMEA/H/A-31/1279 [online]. 2011 [Zugriff: 24.08.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/referral/assessment-report-bisphosphonates-containing-medicinal-products_en.pdf.
244. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C et al. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993; 8(9): 1137-1148. <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.5650080915>.

245. Looker AC, Wahner HW, Dunn WL et al. Updated data on proximal femur bone mineral levels of US adults. *Osteoporos Int* 1998; 8(5): 468-489.

<https://dx.doi.org/10.1007/s001980050093>.

246. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.

247. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.2; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies* [online]. 2021 [Zugriff: 27.05.2021]. URL:

<https://training.cochrane.org/handbook/version-6.1/chapter-4-tech-suppl>.

A6 Studienlisten

A6.1 Liste der systematischen Übersichten

Gesichtete systematische Übersichten

1. Barrionuevo P, Kapoor E, Asi N 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. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2019-00192>.
2. Diez-Perez A, Marin F, Eriksen EF et al. Effects of teriparatide on hip and upper limb fractures in patients with osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Bone* 2019; 120: 1-8. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2018.09.020>.
3. Fink HA, MacDonald R, Forte ML et al. Long-term drug therapy and drug holidays for osteoporosis fracture prevention: a systematic review; AHRQ publication no. 19-EHC016-EF [online]. 2019 [Zugriff: 23.07.2020]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/cer218/pdf>.
4. Hernandez AV, Perez-Lopez FR, Piscocoya A et al. Comparative efficacy of bone anabolic therapies in women with postmenopausal osteoporosis: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Maturitas* 2019; 129: 12-22. <https://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2019.08.003>.
5. Lan X, Ma H, Zhang Z et al. Denosumab versus bisphosphonates for treatment of postmenopausal osteoporosis: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2019; 12(9): 11037-11048.
6. Liu GF, Wang ZQ, Liu L et al. A network meta-analysis on the short-term efficacy and adverse events of different anti-osteoporosis drugs for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Cell Biochem* 2018; 119(6): 4469-4481. <https://dx.doi.org/10.1002/jcb.26550>.
7. Tan X, Wen F, Yang W et al. Comparative efficacy and safety of pharmacological interventions for osteoporosis in postmenopausal women: a network meta-analysis (Chongqing, China). *Menopause* 2019; 26(8): 929-939. <https://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000001321>.
8. Wang Y, Jia G, Song J et al. Comparative efficacy of alendronate upon vertebral bone mineral density and fracture rates in East Asians versus non-East Asians with postmenopausal osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Horm Metab Res* 2018; 50(10): 738-746. <https://dx.doi.org/10.1055/a-0741-8300>.
9. Wu J, Zhang Q, Yan G et al. Denosumab compared to bisphosphonates to treat postmenopausal osteoporosis: a meta-analysis. *J Orthop Surg* 2018; 13(1): 194. <https://dx.doi.org/10.1186/s13018-018-0865-3>.
10. Yang L, Kang N, Yang JC et al. Drug efficacies on bone mineral density and fracture rate for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a network meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019; 23(6): 2640-2668. https://dx.doi.org/10.26355/eurrev_201903_17414.

11. Yuan F, Peng W, Yang C et al. Teriparatide versus bisphosphonates for treatment of postmenopausal osteoporosis: a meta-analysis. *Int J Surg* 2019; 66: 1-11.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ijisu.2019.03.004>.

Nicht gesichtete systematische Übersichten

1. Albert SG, Reddy S. Clinical evaluation of cost efficacy of drugs for treatment of osteoporosis: a meta-analysis. *Endocr Pract* 2017; 23(7): 841-856.
<https://dx.doi.org/10.4158/EP161678.RA>.

2. Anagnostis P, Paschou SA, Mintzioti G et al. Drug holidays from bisphosphonates and denosumab in postmenopausal osteoporosis: EMAS position statement. *Maturitas* 2017; 101: 23-30. <https://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.04.008>.

3. Anastasilakis AD, Toulis KA, Goulis DG et al. Efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis: a systematic review and a meta-analysis. *Horm Metab Res* 2009; 41(10): 721-729. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1224109>.

4. Benjamin B, Benjamin MA, Swe M et al. Review on the comparison of effectiveness between denosumab and bisphosphonates in post-menopausal osteoporosis. *Osteoporos Sarcopenia* 2016; 2(2): 77-81. <https://dx.doi.org/10.1016/j.afos.2016.03.003>.

5. Bianchi G, Sambrook P. Oral nitrogen-containing bisphosphonates: a systematic review of randomized clinical trials and vertebral fractures. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(9): 2669-2677. <https://dx.doi.org/10.1185/03007990802370912>.

6. Brandao CM, Lima MG, Silva AL et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis in women: a systematic review. *Cad Saude Publica* 2008; 24(Suppl 4): s592-s606.
<https://dx.doi.org/10.1590/s0102-311x2008001600011>.

7. Catala-Lopez F, Sanfelix-Gimeno G, Tobias A et al. Efficacy of osteoporosis therapies in a network meta-analysis with indirect comparisons: many concerns for new tools of evidence synthesis? *Osteoporos Int* 2013; 24(6): 1927-1928. <https://dx.doi.org/10.1007/s00198-013-2294-9>.

8. Cranney A, Tugwell P, Adachi J et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis; III: meta-analysis of risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23(4): 517-523. <https://dx.doi.org/10.1210/er.2001-3002>.

9. Cranney A, Welch V, Tugwell P et al. Responsiveness of endpoints in osteoporosis clinical trials: an update. *J Rheumatol* 1999; 26(1): 222-228.

10. Cranney A, Wells G, Willan A et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis; II: meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002; 23(4): 508-516. <https://dx.doi.org/10.1210/er.2001-2002>.

11. Diedhiou D, Cuny T, Sarr A et al. Efficacy and safety of denosumab for the treatment of osteoporosis: a systematic review. *Ann Endocrinol (Paris)* 2015; 76(6): 650-657.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ando.2015.10.009>.

12. Freemantle N, Cooper C, Diez-Perez A 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. <https://dx.doi.org/10.1007/s00198-012-2068-9>.
13. Gallacher SJ, Dixon T. Impact of treatments for postmenopausal osteoporosis (bisphosphonates, parathyroid hormone, strontium ranelate, and denosumab) on bone quality: a systematic review. *Calcif Tissue Int* 2010; 87(6): 469-484. <https://dx.doi.org/10.1007/s00223-010-9420-x>.
14. Gauthier K, Bai A, Perras C et al. Denosumab, raloxifene, and zoledronic acid for the treatment of postmenopausal osteoporosis: clinical effectiveness and harms [online]. 2012 [Zugriff: 21.07.2020]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/rd0001/pdf/>.
15. Gu HF, Gu LJ, Wu Y et al. Efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with osteoporosis: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(44): e1674. <https://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000001674>.
16. Han SL, Wan SL. Effect of teriparatide on bone mineral density and fracture in postmenopausal osteoporosis: meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract* 2012; 66(2): 199-209. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1742-1241.2011.02837.x>.
17. Hopkins RB, Goeree R, Pullenayegum E et al. The relative efficacy of nine osteoporosis medications for reducing the rate of fractures in post-menopausal women. *BMC Musculoskelet Disord* 2011; 12: 209. <https://dx.doi.org/10.1186/1471-2474-12-209>.
18. Jansen JP, Bergman GJ, Huels J et al. Prevention of vertebral fractures in osteoporosis: mixed treatment comparison of bisphosphonate therapies. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(8): 1861-1868. <https://dx.doi.org/10.1185/03007990903035281>.
19. Jansen JP, Bergman GJ, Huels J et al. 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. <https://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2010.06.001>.
20. Lee YH, Song GG. Efficacy and safety of monthly 150 mg oral ibandronate in women with postmenopausal osteoporosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Korean J Intern Med* 2011; 26(3): 340-347. <https://dx.doi.org/10.3904/kjim.2011.26.3.340>.
21. Lin T, Wang C, Cai XZ et al. Comparison of clinical efficacy and safety between denosumab and alendronate in postmenopausal women with osteoporosis: a meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2012; 66(4): 399-408. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1742-1241.2011.02806.x>.
22. Lippuner K. Medical treatment of vertebral osteoporosis. *Eur Spine J* 2003; 12(Suppl 2): S132-S141. <https://dx.doi.org/10.1007/s00586-003-0608-x>.
23. Liu CL, Lee HC, Chen CC et al. Head-to-head comparisons of bisphosphonates and teriparatide in osteoporosis: a meta-analysis. *Clin Invest Med* 2017; 40(3): E146-E157. <https://dx.doi.org/10.25011/cim.v40i3.28394>.

24. Lou S, Lv H, Wang G et al. The effect of sequential therapy for postmenopausal women with osteoporosis: a PRISMA-compliant meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(49): e5496.
<https://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000005496>.
25. Ma Z, Li Y, Zhou M et al. Predictors of ibandronate efficacy for the management of osteoporosis: a meta-regression analysis. *PLoS One* 2016; 11(3): e0150203.
<https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0150203>.
26. Migliore A, Broccoli S, Massafra U et al. Mixed-treatment comparison of anabolic (teriparatide and PTH 1-84) therapies in women with severe osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2012; 28(3): 467-473. <https://dx.doi.org/10.1185/03007995.2012.659724>.
27. Migliore A, Broccoli S, Massafra U et al. 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.
28. Nguyen ND, Eisman JA, Nguyen TV. Anti-hip fracture efficacy of bisphosphonates: a Bayesian analysis of clinical trials. *J Bone Miner Res* 2006; 21(2): 340-349.
<https://dx.doi.org/10.1359/JBMR.050903>.
29. Rahmani P, Morin S. Prevention of osteoporosis-related fractures among postmenopausal women and older men. *CMAJ* 2009; 181(11): 815-820.
<https://dx.doi.org/10.1503/cmaj.080709>.
30. Serrano AJ, Begona L, Anitua E et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of alendronate and zoledronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Gynecol Endocrinol* 2013; 29(12): 1005-1014.
<https://dx.doi.org/10.3109/09513590.2013.813468>.
31. Song J, Jin Z, Chang F et al. Single and combined use of human parathyroid hormone (PTH) (1-34) on areal bone mineral density (aBMD) in postmenopausal women with osteoporosis: evidence based on 9 RCTs. *Med Sci Monit* 2014; 20: 2624-2632.
<https://dx.doi.org/10.12659/MSM.892581>.
32. Stevenson M, Jones ML, De Nigris E et al. A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Health Technol Assess* 2005; 9(22): 1-160.
<https://dx.doi.org/10.3310/hta9220>.
33. Trevisani VF, Riera R, Imoto AM et al. Teriparatide (recombinant human parathyroid hormone 1-34) in postmenopausal women with osteoporosis: systematic review. *Sao Paulo Med J* 2008; 126(5): 279-284. <https://dx.doi.org/10.1590/s1516-31802008000500007>.
34. Von Keyserlingk C, Hopkins R, Anastasilakis A et al. Clinical efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density and osteoporosis: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 41(2): 178-186.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2011.03.005>.

35. Wang C. Efficacy and safety of zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Ther* 2017; 24(5): e544-e552. <https://dx.doi.org/10.1097/MJT.0000000000000415>.
36. Wang YK, Qin SQ, Ma T et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treatment of postmenopausal osteoporosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(21): e6970. <https://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000006970>.
37. Wells G, Cranney A, Peterson J et al. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (1): CD004523. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004523.pub3>.
38. Wells GA, Cranney A, Peterson J et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (1): CD001155. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001155.pub2>.
39. Whelan AM, Raman-Wilms L. Denosumab: a new injectable treatment for postmenopausal osteoporosis. *Can Pharm J (Ott)* 2011; 144(2): 72-78. <https://dx.doi.org/10.3821/1913-701X-144.2.72>.
40. Zhang L, Pang Y, Shi Y et al. Indirect comparison of teriparatide, denosumab, and oral bisphosphonates for the prevention of vertebral and nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *Menopause* 2015; 22(9): 1021-1025. <https://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000000466>.
41. Zhou M, Zheng Y, Li J et al. Upper gastrointestinal safety and tolerability of oral alendronate: a meta-analysis. *Exp Ther Med* 2016; 11(1): 289-296. <https://dx.doi.org/10.3892/etm.2015.2848>.
42. Zhou Z, Chen C, Zhang J et al. Safety of denosumab in postmenopausal women with osteoporosis or low bone mineral density: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7(5): 2113-2122.

A6.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Recherche mit Ausschlussgründen

Nicht E1

1. Ackerman KE. Is denosumab a safe and effective treatment for postmenopausal osteoporosis? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4(7): 376-377. <https://dx.doi.org/10.1038/ncpendmet0845>.
2. Adami S, Baroni MC, Brogгинi M et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with continuous daily oral alendronate in comparison with either placebo or intranasal salmon calcitonin. *Osteoporos Int* 1993; 3(Suppl 3): S21-S27.
3. Adami S, Passeri M, Ortolani S et al. Effects of oral alendronate and intranasal salmon calcitonin on bone mass and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone* 1995; 17(4): 383-390.

4. Antonucci DM, Sellmeyer DE, Bilezikian JP et al. Elevations in serum and urinary calcium with parathyroid hormone (1-84) with and without alendronate for osteoporosis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007; 92(3): 942-947.
5. Arabmotlagh M, Pilz M, Warzecha J et al. Changes of femoral periprosthetic bone mineral density 6 years after treatment with alendronate following total hip arthroplasty. *J Orthop Res* 2009; 27(2): 183-188. <https://dx.doi.org/10.1002/jor.20748>.
6. Bagger YZ, Tanko LB, Alexandersen P et al. Alendronate has a residual effect on bone mass in postmenopausal Danish women up to 7 years after treatment withdrawal. *Bone* 2003; 33(3): 301-307.
7. Baillie C. Continuing alendronate for an additional 5 years maintained bone mineral density in postmenopausal women. *Evid Based Med* 2007; 12(3): 70. <https://dx.doi.org/10.1136/ebm.12.3.70>.
8. Bauer DC, Schwartz A, Palermo L et al. Fracture prediction after discontinuation of 4 to 5 years of alendronate therapy: the FLEX study. *JAMA Intern Med* 2014; 174(7): 1126-1134. <https://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.1232>.
9. Beck TJ, Lewiecki EM, Miller PD et al. Effects of denosumab on the geometry of the proximal femur in postmenopausal women in comparison with alendronate. *J Clin Densitom* 2008; 11(3): 351-359. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jocd.2008.04.001>.
10. Bell KJ, Hayen A, Glasziou P et al. Potential usefulness of BMD and bone turnover monitoring of zoledronic acid therapy among women with osteoporosis: secondary analysis of randomized controlled trial data. *Journal of Bone and Mineral Research* 2016; 31(9): 1767-1773. <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.2847>.
11. Bell NH, Bilezikian JP, Bone HG 3rd et al. Alendronate increases bone mass and reduces bone markers in postmenopausal African-American women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002; 87(6): 2792-2797.
12. Berkhout J, Stone JA, Verhamme KM et al. Disease systems analysis of bone mineral density and bone turnover markers in response to alendronate, placebo, and washout in postmenopausal women. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2016; 5(12): 656-664. <https://dx.doi.org/10.1002/psp4.12135>.
13. Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE et al. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. *N Engl J Med* 2005; 353(6): 555-565.
14. Black DM, Reid IR, Boonen S et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *Journal of Bone and Mineral Research* 2012; 27(2): 243-254. <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.1494>.

15. Black DM, Reid IR, Cauley JA et al. The effect of 6 versus 9 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: a randomized second extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *Journal of Bone and Mineral Research* 2015; 30(5): 934-944. <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.2442>.
16. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX); a randomized trial. *JAMA* 2006; 296(24): 2927-2938.
17. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the fracture intervention trial long-term extension (FLEX); a randomized trial. *Obstetrical and Gynecological Survey* 2007; 62(4): 251-252. <https://dx.doi.org/10.1097/01.ogx.0000259157.48200.87>.
18. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011; 96(4): 972-980. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2010-1502>.
19. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008; 93(6): 2149-2157. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2007-2814>.
20. Bonnick S, Broy S, Kaiser F et al. Treatment with alendronate plus calcium, alendronate alone, or calcium alone for postmenopausal low bone mineral density. *Current Medical Research and Opinion* 2007; 23(6): 1341-1349.
21. Bonnick S, Saag KG, Kiel DP et al. Comparison of weekly treatment of postmenopausal osteoporosis with alendronate versus risedronate over two years. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006; 91(7): 2631-2637.
22. Boskey AL, Spevak L, Ma Y et al. Insights into the bisphosphonate holiday: a preliminary FTIRI study. *Osteoporos Int* 2018; 29(3): 699-705. <https://dx.doi.org/10.1007/s00198-017-4324-5>.
23. Burghardt AJ, Kazakia GJ, Sode M et al. A longitudinal HR-pQCT study of alendronate treatment in postmenopausal women with low bone density: relations among density, cortical and trabecular microarchitecture, biomechanics, and bone turnover. *Journal of Bone and Mineral Research* 2010; 25(12): 2558-2571. <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.157>.
24. Carr A, Kerr SJ, Richardson R et al. Prolonged effect of zoledronic acid on bone mineral density and turnover in HIV-infected adults on tenofovir: a randomized, open-label study. *Journal of Bone and Mineral Research* 2019; 34(12): 2192-2197. <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.3834>.
25. Chao M, Hua Q, Yingfeng Z et al. Study on the role of zoledronic acid in treatment of postmenopausal osteoporosis women. *Pak J Med Sci* 2013; 29(6): 1381-1384.

26. Chapurlat RD, Laroche M, Thomas T et al. Effect of oral monthly ibandronate on bone microarchitecture in women with osteopenia: a randomized placebo-controlled trial. *Osteoporos Int* 2013; 24(1): 311-320. <https://dx.doi.org/10.1007/s00198-012-1947-4>.
27. Chesnut CH 3rd, McClung MR, Ensrud KE et al. Alendronate treatment of the postmenopausal osteoporotic woman: effect of multiple dosages on bone mass and bone remodeling. *Am J Med* 1995; 99(2): 144-152. [https://dx.doi.org/10.1016/s0002-9343\(99\)80134-x](https://dx.doi.org/10.1016/s0002-9343(99)80134-x).
28. Cosman F, Cauley JA, Eastell R et al. Reassessment of fracture risk in women after 3 years of treatment with zoledronic acid: when is it reasonable to discontinue treatment? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014; 99(12): 4546-4554. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2014-1971>.
29. Davis S, Martyn-St James M, Sanderson J et al. Corrigendum: a systematic review and economic evaluation of bisphosphonates for the prevention of fragility fractures. *Health Technol Assess* 2018; 20(78): 407-424. <https://dx.doi.org/10.3310/hta20780-c201803>.
30. Deftos LJ. Combination therapy for osteoporosis: a counter-regulatory conundrum. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2(2): 64-65. <https://dx.doi.org/10.1038/ncprheum0096>.
31. Downs RW Jr, Bell NH, Ettinger MP et al. Comparison of alendronate and intranasal calcitonin for treatment of osteoporosis in postmenopausal women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000; 85(5): 1783-1788.
32. Eastell R, Boonen S, Cosman F et al. Relationship between pretreatment rate of bone loss and bone density response to once-yearly ZOL: HORIZON-PFT extension study. *Journal of Bone and Mineral Research* 2015; 30(3): 570-574. <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.2361>.
33. Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R et al. Effect of denosumab on bone mineral density in women receiving adjuvant aromatase inhibitors for non-metastatic breast cancer: subgroup analyses of a phase 3 study. *Breast Cancer Research and Treatment* 2009; 118(1): 81-87. <https://dx.doi.org/10.1007/s10549-009-0352-y>.
34. Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R et al. Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(30): 4875-4882. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2008.16.3832>.
35. Ensrud KE, Barrett-Connor EL, Schwartz A et al. Randomized trial of effect of alendronate continuation versus discontinuation in women with low BMD: results from the Fracture Intervention Trial long-term extension. *Journal of Bone and Mineral Research* 2004; 19(8): 1259-1269.
36. Favus MJ. Does denosumab improve low BMD in postmenopausal women? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2(11): 600-601. <https://dx.doi.org/10.1038/ncpendmet0328>.
37. Felsenberg D, Alenfeld F, Bock O et al. Placebo-controlled multicenter study of oral alendronate in postmenopausal osteoporotic women. *Maturitas* 1998; 31(1): 35-44.

38. Finkelstein JS, Wyland JJ, Leder BZ et al. Effects of teriparatide retreatment in osteoporotic men and women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009; 94(7): 2495-2501. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2009-0154>.
39. Finkelstein JS, Wyland JJ, Lee H et al. Effects of teriparatide, alendronate, or both in women with postmenopausal osteoporosis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010; 95(4): 1838-1845. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2009-1703>.
40. Freemantle N, Satram-Hoang S, Tang ET et al. Final results of the DAPS (Denosumab Adherence Preference Satisfaction) study: a 24-month, randomized, crossover comparison with alendronate in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2012; 23(1): 317-326. <https://dx.doi.org/10.1007/s00198-011-1780-1>.
41. Garnero P, Bauer DC, Mareau E et al. Effects of PTH and alendronate on type I collagen isomerization in postmenopausal women with osteoporosis: the PaTH study. *Journal of Bone and Mineral Research* 2008; 23(9): 1442-1448. <https://dx.doi.org/10.1359/jbmr.080413>.
42. Genant HK, Engelke K, Hanley DA et al. Denosumab improves density and strength parameters as measured by QCT of the radius in postmenopausal women with low bone mineral density. *Bone* 2010; 47(1): 131-139. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2010.04.594>.
43. Greenspan SL, Beck TJ, Resnick NM et al. Effect of hormone replacement, alendronate, or combination therapy on hip structural geometry: a 3-year, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Journal of Bone and Mineral Research* 2005; 20(9): 1525-1532.
44. Greenspan SL, Brufsky A, Lembersky BC et al. Risedronate prevents bone loss in breast cancer survivors: a 2-year, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Oncol* 2008; 26(16): 2644-2652. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2007.15.2967>.
45. Greenspan SL, Resnick NM, Parker RA. Combination therapy with hormone replacement and alendronate for prevention of bone loss in elderly women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289(19): 2525-2533.
46. Greenspan SL, Resnick NM, Parker RA. Early changes in biochemical markers of bone turnover are associated with long-term changes in bone mineral density in elderly women on alendronate, hormone replacement therapy, or combination therapy: a three-year, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005; 90(5): 2762-2767.
47. Greenspan SL, Resnick NM, Parker RA. Erratum: "combination therapy with hormone replacement and alendronate for prevention of bone loss in Elderly women: a randomized controlled trial" (*JAMA* 2003; 289(19): 2525-2533). *J Am Med Assoc* 2007; 297(5): 470.
48. Greenspan SL, Schneider DL, McClung MR et al. Alendronate improves bone mineral density in elderly women with osteoporosis residing in long-term care facilities: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2002; 136(10): 742-746. <https://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-136-10-200205210-00009>.

49. Grey A, Bolland M, Wattie D et al. Prolonged antiresorptive activity of zoledronate: a randomized, controlled trial. *Journal of Bone and Mineral Research* 2010; 25(10): 2251-2255. <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.103>.
50. Grey A, Bolland MJ, Horne A et al. Five years of anti-resorptive activity after a single dose of zoledronate: results from a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Bone* 2012; 50(6): 1389-1393. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2012.03.016>.
51. Grey A, Bolland MJ, Wattie D et al. The antiresorptive effects of a single dose of zoledronate persist for two years: a randomized, placebo-controlled trial in osteopenic postmenopausal women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009; 94(2): 538-544. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2008-2241>.
52. Guay DR. Ibandronate: a new oral bisphosphonate for postmenopausal osteoporosis. *Consult Pharm* 2005; 20(12): 1036-1055.
53. Hassler N, Gamsjaeger S, Hofstetter B et al. Effects of long-term alendronate treatment on postmenopausal osteoporosis bone material properties. *Osteoporos Int* 2015; 26(1): 339-352. <https://dx.doi.org/10.1007/s00198-014-2929-5>.
54. Hooper MJ, Ebeling PR, Roberts AP et al. Risedronate prevents bone loss in early postmenopausal women: a prospective randomized, placebo-controlled trial. *Climacteric* 2005; 8(3): 251-262.
55. Ito M, Sone T, Shiraki M et al. The effect of once-yearly zoledronic acid on hip structural and biomechanical properties derived using computed tomography (CT) in Japanese women with osteoporosis. *Bone* 2018; 106: 179-186. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2017.10.013>.
56. Keaveny TM, Hoffmann PF, Singh M et al. Femoral bone strength and its relation to cortical and trabecular changes after treatment with PTH, alendronate, and their combination as assessed by finite element analysis of quantitative CT scans. *Journal of Bone and Mineral Research* 2008; 23(12): 1974-1982. <https://dx.doi.org/10.1359/jbmr.080805>.
57. Kendler D, Chines A, Clark P et al. Bone mineral density after transitioning from denosumab to alendronate. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2020; 105(3): e255-e264. <https://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgz095>.
58. Kendler DL, Macarios D, Lillestol MJ et al. Influence of patient perceptions and preferences for osteoporosis medication on adherence behavior in the Denosumab Adherence Preference Satisfaction study. *Menopause* 2014; 21(1): 25-32. <https://dx.doi.org/10.1097/GME.0b013e31828f5e5d>.
59. Kendler DL, McClung MR, Freemantle N et al. Adherence, preference, and satisfaction of postmenopausal women taking denosumab or alendronate. *Osteoporos Int* 2011; 22(6): 1725-1735. <https://dx.doi.org/10.1007/s00198-010-1378-z>.

60. Kim TY, Bauer DC, McNabb BL et al. Comparison of BMD changes and bone formation marker levels 3 years after bisphosphonate discontinuation: FLEX and HORIZON-PFT extension I trials. *Journal of Bone and Mineral Research* 2019; 34(5): 810-816. <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.3654>.
61. Leder BZ, Tsai JN, Neer RM et al. Response to therapy with teriparatide, denosumab, or both in postmenopausal women in the DATA (Denosumab and Teriparatide Administration) Study randomized controlled trial. *J Clin Densitom* 2016; 19(3): 346-351. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jocd.2016.01.004>.
62. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV et al. Two years of denosumab and teriparatide administration in postmenopausal women with osteoporosis (the DATA Extension Study): a randomized controlled trial. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014; 99(5): 1694-1700. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2013-4440>.
63. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV 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. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61120-5](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61120-5).
64. Lewiecki EM, Miller PD, McClung MR et al. Two-year treatment with denosumab (AMG 162) in a randomized phase 2 study of postmenopausal women with low BMD. *Journal of Bone and Mineral Research* 2007; 22(12): 1832-1841.
65. Livi L, Scotti V, Desideri I et al. Phase 2 placebo-controlled, single-blind trial to evaluate the impact of oral ibandronate on bone mineral density in osteopenic breast cancer patients receiving adjuvant aromatase inhibitors: 5-year results of the single-centre BONADIUV trial. *Eur J Cancer* 2019; 108: 100-110. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2018.12.005>.
66. Markopoulos C, Tzoracoleftherakis E, Polychronis A et al. Management of anastrozole-induced bone loss in breast cancer patients with oral risedronate: results from the ARBI prospective clinical trial. *Breast Cancer Res* 2010; 12(2): R24. <https://dx.doi.org/10.1186/bcr2565>.
67. McClung M, Clemmesen B, Daifotis A et al. Alendronate prevents postmenopausal bone loss in women without osteoporosis: a double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128(4): 253-261.
68. McClung M, Miller P, Recknor C et al. Zoledronic acid for the prevention of bone loss in postmenopausal women with low bone mass: a randomized controlled trial. *Obstetrics and Gynecology* 2009; 114(5): 999-1007. <https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181bdce0a>.
69. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2006; 354(8): 821-831.
70. McClung MR, Lewiecki EM, Geller ML et al. Effect of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: 8-year results of a phase 2 clinical trial. *Osteoporos Int* 2013; 24(1): 227-235. <https://dx.doi.org/10.1007/s00198-012-2052-4>.

71. McNabb B, Vittinghoff E, Eastell R et al. A model of BMD changes after alendronate discontinuation to guide postalendronate BMD monitoring. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014; 99(11): 4094-4100. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2014-1193>.
72. McNabb BL, Vittinghoff E, Schwartz AV et al. BMD changes and predictors of increased bone loss in postmenopausal women after a 5-year course of alendronate. *Journal of Bone and Mineral Research* 2013; 28(6): 1319-1327. <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.1864>.
73. Michalska D, Stepan JJ, Basson BR et al. The effect of raloxifene after discontinuation of long-term alendronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006; 91(3): 870-877.
74. Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM et al. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone* 2008; 43(2): 222-229. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2008.04.007>.
75. Miller PD, Wagman RB, Peacock M et al. Effect of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: six-year results of a phase 2 clinical trial. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011; 96(2): 394-402. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2010-1805>.
76. Monda V, Lupoli GA, Messina G et al. Improvement of bone physiology and life quality due to association of risedronate and anastrozole. *Front Pharmacol* 2017; 8: 632. <https://dx.doi.org/10.3389/fphar.2017.00632>.
77. Munoz Torres M, Roig Escofet D, Lozano C et al. Efficacy of alendronate in treatment of a Spanish population of postmenopausal women with low bone mass: Spanish results in the international FOSIT trial [Spanisch]. *Revista espanola de enfermedades metabolicas oseas* 2004; 13(6): 122-128.
78. Nakamura T, Fukunaga M, Nakano T et al. Efficacy and safety of once-yearly zoledronic acid in Japanese patients with primary osteoporosis: two-year results from a randomized placebo-controlled double-blind study (ZOledroNate treatment in Efficacy to osteoporosis; ZONE study). *Osteoporos Int* 2017; 28(1): 389-398. <https://dx.doi.org/10.1007/s00198-016-3736-y>.
79. Pawlowski JW, Martin BR, McCabe GP et al. Impact of equol-producing capacity and soy-isoflavone profiles of supplements on bone calcium retention in postmenopausal women: a randomized crossover trial. *Am J Clin Nutr* 2015; 102(3): 695-703. <https://dx.doi.org/10.3945/ajcn.114.093906>.
80. Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA et al. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. *Osteoporos Int* 1999; 9(5): 461-468.

81. Ramchand SK, David NL, Leder BZ et al. Bone mineral density response with denosumab in combination with standard or high-dose teriparatide: the DATA-HD RCT. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2020; 105(3): 890-897.
<https://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgz163>.
82. Ravn P, Clemmesen B, Christiansen C. Biochemical markers can predict the response in bone mass during alendronate treatment in early postmenopausal women. *Bone* 1999; 24(3): 237-244.
83. Recker RR, Kendler D, Recknor CP et al. Comparative effects of raloxifene and alendronate on fracture outcomes in postmenopausal women with low bone mass. *Bone* 2007; 40(4): 843-851.
84. Reid DM, Hosking D, Kendler D et al. A comparison of the effect of alendronate and risedronate on bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: 24-month results from FACTS-International. *Int J Clin Pract* 2008; 62(4): 575-584.
<https://dx.doi.org/10.1111/j.1742-1241.2008.01704.x>.
85. Reid DM, Hosking D, Kendler D et al. Alendronic acid produces greater effects than risedronic acid on bone density and turnover in postmenopausal women with osteoporosis : results of FACTS -international. *Clinical Drug Investigation* 2006; 26(2): 63-74.
86. Ringe JD, Farahmand P, Schacht E et al. Superiority of a combined treatment of alendronate and alfacalcidol compared to the combination of alendronate and plain vitamin d or alfacalcidol alone in established postmenopausal or male osteoporosis (AAC-Trial). *Rheumatol Int* 2007; 27(5): 425-434.
87. Roschger P, Lombardi A, Misof BM et al. Mineralization density distribution of postmenopausal osteoporotic bone is restored to normal after long-term alendronate treatment: qBEI and sSAXS data from the Fracture Intervention Trial Long-Term Extension (FLEX). *Journal of Bone and Mineral Research* 2010; 25(1): 48-55.
<https://dx.doi.org/10.1359/jbmr.090702>.
88. Sambrook PN, Rodriguez JP, Wasnich RD et al. Alendronate in the prevention of osteoporosis: 7-year follow-up. *Osteoporos Int* 2004; 15(6): 483-488.
89. Schafer AL, Palermo L, Bauer DC et al. Consistency of bone turnover marker and calcium responses to parathyroid hormone (1-84) therapy in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Densitom* 2011; 14(1): 68-73. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jocd.2010.09.001>.
90. Schafer AL, Sellmeyer DE, Schwartz AV et al. Change in undercarboxylated osteocalcin is associated with changes in body weight, fat mass, and adiponectin: parathyroid hormone (1-84) or alendronate therapy in postmenopausal women with osteoporosis (the PaTH study). *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011; 96(12): E1982-E1989.
<https://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-0587>.

91. Schneider PF, Fischer M, Allolio B et al. Alendronate increases bone density and bone strength at the distal radius in postmenopausal women. *Journal of Bone and Mineral Research* 1999; 14(8): 1387-1393.
92. Schwartz AV, Bauer DC, Cummings SR et al. Efficacy of continued alendronate for fractures in women with and without prevalent vertebral fracture: the FLEX trial. *Journal of Bone and Mineral Research* 2010; 25(5): 976-982. <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.11>.
93. Sellmeyer DE, Black DM, Palermo L et al. Heterogeneity in skeletal response to full-length parathyroid hormone in the treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2007; 18(7): 973-979.
94. Stepan JJ, Vokrouhlicka J. Comparison of biochemical markers of bone remodelling in the assessment of the effects of alendronate on bone in postmenopausal osteoporosis. *Clin Chim Acta* 1999; 288(1-2): 121-135.
95. Stock JL, Bell NH, Chesnut CH 3rd et al. Increments in bone mineral density of the lumbar spine and hip and suppression of bone turnover are maintained after discontinuation of alendronate in postmenopausal women. *Am J Med* 1997; 103(4): 291-297. [https://dx.doi.org/10.1016/s0002-9343\(97\)00130-7](https://dx.doi.org/10.1016/s0002-9343(97)00130-7).
96. Stovall DW, Beard MK, Barbier S et al. Response to oral bisphosphonates in subgroups of younger and older postmenopausal women. *J Womens Health* 2010; 19(3): 491-497. <https://dx.doi.org/10.1089/jwh.2009.1438>.
97. Taguchi A, Shiraki M, Tanaka S et al. Improved periodontal disease and prevention of tooth loss in osteoporosis patients receiving once-yearly zoledronic acid: a randomized clinical trial. *Menopause* 2019; 26(11): 1277-1283. <https://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000001393>.
98. Tsai JN, Burnett-Bowie SM, Lee H et al. Relationship between bone turnover and density with teriparatide, denosumab or both in women in the DATA study. *Bone* 2017; 95: 20-25. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2016.11.009>.
99. Tsai JN, Jiang LA, Lee H et al. Effects of teriparatide, denosumab, or both on spine trabecular microarchitecture in DATA-Switch: a randomized controlled trial. *J Clin Densitom* 2017; 20(4): 507-512. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jocd.2017.05.007>.
100. Tsai JN, Lee H, David NL et al. Combination denosumab and high dose teriparatide for postmenopausal osteoporosis (DATA-HD): a randomised, controlled phase 4 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7(10): 767-775. [https://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30255-4](https://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30255-4).
101. Tsai JN, Nishiyama KK, Lin D et al. Effects of denosumab and teriparatide transitions on bone microarchitecture and estimated strength: the DATA-Switch HR-pQCT study. *Journal of bone and mineral research* 2017; 32(10): 2001-2009. <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.3198>.

102. Tsai JN, Uihlein AV, Burnett-Bowie SA et al. Comparative effects of teriparatide, denosumab, and combination therapy on peripheral compartmental bone density, microarchitecture, and estimated strength: the DATA-HRpQCT Study. *Journal of Bone and Mineral Research* 2015; 30(1): 39-45. <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.2315>.
103. Tsai JN, Uihlein AV, Burnett-Bowie SM et al. Effects of two years of teriparatide, denosumab, or both on bone microarchitecture and strength (DATA-HRpQCT study). *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2016; 101(5): 2023-2030. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2016-1160>.
104. Tsai JN, Uihlein AV, Lee H et al. Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomised trial. *Lancet* 2013; 382(9886): 50-56. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60856-9](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60856-9).
105. Tseng LN, Sheu WH, Ho ES et al. Effects of alendronate combined with hormone replacement therapy on osteoporotic postmenopausal Chinese women. *Metabolism: Clinical and Experimental* 2006; 55(6): 741-747. <https://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2006.01.008>.
106. Van Londen GJ, Perera S, Vujevich KT et al. The effect of risedronate on hip structural geometry in chemotherapy-induced postmenopausal women with or without use of aromatase inhibitors: a 2-year trial. *Bone* 2010; 46(3): 655-659. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2009.10.019>.
107. Waltman NL, Twiss JJ, Ott CD et al. The effect of weight training on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal breast cancer survivors with bone loss: a 24-month randomized controlled trial. *Osteoporos Int* 2010; 21(8): 1361-1369. <https://dx.doi.org/10.1007/s00198-009-1083-y>.

Nicht E2

1. CALGB 78909: phase III trial of intravenous zoledronic acid in the prevention of bone loss in localized breast cancer patients with chemotherapy-induced ovarian failure. *Clin Adv Hematol Oncol* 2005; 3(2): 105-106.
2. Anastasilakis AD, Goulis DG, Polyzos SA et al. No difference between strontium ranelate (SR) and calcium/vitamin D on bone turnover markers in women with established osteoporosis previously treated with teriparatide: a randomized controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 70(4): 522-526. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03342.x>.
3. Antonucci DM, Vittinghoff E, Palermo L et al. Vitamin D insufficiency does not affect response of bone mineral density to alendronate. *Osteoporos Int* 2009; 20(7): 1259-1266. <https://dx.doi.org/10.1007/s00198-008-0799-4>.
4. Bala Y, Kohles J, Recker RR et al. Oral ibandronate in postmenopausal osteoporotic women alters micromechanical properties independently of changes in mineralization. *Calcif Tissue Int* 2013; 92(1): 6-14. <https://dx.doi.org/10.1007/s00223-012-9658-6>.

5. Bauer DC, Black D, Ensrud K et al. Upper gastrointestinal tract safety profile of alendronate: the fracture intervention trial. *Arch Intern Med* 2000; 160(4): 517-525. <https://dx.doi.org/10.1001/archinte.160.4.517>.
6. Bauer DC, Black DM, Garnero P et al. Change in bone turnover and hip, non-spine, and vertebral fracture in alendronate-treated women: the Fracture Intervention Trial. *Journal of Bone and Mineral Research* 2004; 19(8): 1250-1258.
7. Bauer DC, Garnero P, Hochberg MC et al. Pretreatment levels of bone turnover and the antifracture efficacy of alendronate: the Fracture Intervention Trial. *Journal of Bone and Mineral Research* 2006; 21(2): 292-299.
8. Bell KJ, Hayen A, Irwig L et al. The potential value of monitoring bone turnover markers among women on alendronate. *Journal of Bone and Mineral Research* 2012; 27(1): 195-201. <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.525>.
9. Bell KJ, Hayen A, Macaskill P et al. Value of routine monitoring of bone mineral density after starting bisphosphonate treatment: secondary analysis of trial data. *BMJ* 2009; 338: b2266. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.b2266>.
10. Black DM, Cummings SR, Karpf DB et al. Alendronate reduces the risk of vertebral and clinical fractures in women with existing vertebral fractures: preliminary results of the Fracture Intervention Trial. *Osteoporosis* 1996: 315-319.
11. Black DM, Cummings SR, Karpf DB et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; 348(9041): 1535-1541.
12. Black DM, Reiss TF, Nevitt MC et al. Design of the Fracture Intervention Trial. *Osteoporos Int* 1993; 3(Suppl 3): S29-S39.
13. Black DM, Thompson DE. The effect of alendronate therapy on osteoporotic fracture in the vertebral fracture arm of the Fracture Intervention Trial. *Int J Clin Pract Suppl* 1999; 101: 46-50.
14. Black DM, Thompson DE, Bauer DC et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000; 85(11): 4118-4124.
15. Blake GM, Preston N, Patel R et al. Monitoring skeletal response to treatment which site to measure in the femur? *J Clin Densitom* 2000; 3(2): 149-155.
16. Bone HG, Cosman F, Miller PD et al. ACTIVEExtend: 24 months of alendronate after 18 months of abaloparatide or placebo for postmenopausal osteoporosis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2018; 103(8): 2949-2957. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2018-00163>.

17. Bonnick S, De Villiers T, Odio A et al. Effects of odanacatib on BMD and safety in the treatment of osteoporosis in postmenopausal women previously treated with alendronate: a randomized placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013; 98(12): 4727-4735. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2013-2020>.
18. Bouxsein ML, Parker RA, Greenspan SL. Forearm bone mineral densitometry cannot be used to monitor response to alendronate therapy in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 1999; 10(6): 505-509.
19. Buist DS, LaCroix AZ, Black DM et al. Inclusion of older women in randomized clinical trials: factors associated with taking study medication in the Fracture Intervention Trial. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48(9): 1126-1131.
20. Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC et al. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int* 2000; 11(7): 556-561.
21. Chapurlat RD, Palermo L, Ramsay P et al. Risk of fracture among women who lose bone density during treatment with alendronate. *Osteoporos Int* 2005; 16(7): 842-848.
22. Chesnut CH, Ettinger MP, Miller PD et al. Ibandronate produces significant, similar antifracture efficacy in North American and European women: new clinical findings from BONE. *Current Medical Research and Opinion* 2005; 21(3): 391-401.
23. Chrischilles EA, Dasbach EJ, Rubenstein LM et al. The effect of alendronate on fracture-related healthcare utilization and costs: the fracture intervention trial. *Osteoporos Int* 2001; 12(8): 654-660.
24. Cooper C. Beyond daily dosing: clinical experience. *Bone* 2006; 38(4 Suppl 1): S13-S17.
25. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD et al. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2016; 375(16): 1532-1543. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1607948>.
26. Cosman F, Crittenden DB, Ferrari S et al. FRAME Study: the foundation effect of building bone with 1 year of romosozumab leads to continued lower fracture risk after transition to denosumab. *Journal of Bone and Mineral Research* 2018; 33(7): 1219-1226. <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.3427>.
27. Cosman F, Miller PD, Williams GC et al. Eighteen months of treatment with subcutaneous abaloparatid followed by 6 months of treatment with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis: results of the ACTIVEExtend Trial. *Mayo Clin Proc* 2017; 92(2): 200-210. <https://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.10.009>.
28. Cummings SR, Black DM, Thompson DE et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998; 280(24): 2077-2082.

29. Cummings SR, Palermo L, Browner W et al. Monitoring osteoporosis therapy with bone densitometry: misleading changes and regression to the mean. *JAMA* 2000; 283(10): 1318-1321.
30. Curtis JR, Delzell E, Chen L et al. The relationship between bisphosphonate adherence and fracture: is it the behavior or the medication? Results from the placebo arm of the Fracture Intervention Trial. *Journal of Bone and Mineral Research* 2011; 26(4): 683-688. <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.274>.
31. Deal CL, Mitlak BH, Wang Y et al. Response rates for hip, femoral neck, and lumbar spine bone mineral density in patients treated with abaloparatide followed by alendronate: results from phase 3 ACTIVEExtend. *Bone Rep* 2019; 11: 100230. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bonr.2019.100230>.
32. Donaldson MG, Palermo L, Ensrud KE et al. Effect of alendronate for reducing fracture by FRAX score and femoral neck bone mineral density: the Fracture Intervention Trial. *Journal of Bone and Mineral Research* 2012; 27(8): 1804-1810. <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.1625>.
33. Donaldson MG, Palermo L, Schousboe JT et al. FRAX and risk of vertebral fractures: the Fracture Intervention Trial. *Journal of Bone and Mineral Research* 2009; 24(11): 1793-1799. <https://dx.doi.org/10.1359/jbmr.090511>.
34. Downs RW, Jr., Bone HG, McIlwain H et al. An open-label extension study of alendronate treatment in elderly women with osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1999; 64(6): 463-469.
35. Ensrud KE, Black DM, Palermo L. Alendronate reduced new fractures in postmenopausal women who had low bone-mineral density and existing vertebral fractures. *Evid Based Med* 1998; 3(4): 119.
36. Ensrud KE, Black DM, Palermo L et al. Treatment with alendronate prevents fractures in women at highest risk: results from the Fracture Intervention Trial. *Arch Intern Med* 1997; 157(22): 2617-2624.
37. Ensrud KE, Crandall CJ. In older postmenopausal women with osteopenia, zoledronate reduced fragility fractures at 6 years. *Ann Intern Med* 2019; 170(8): JC42. <https://dx.doi.org/10.7326/ACPJ201904160-042>.
38. Ensrud KE, Thompson DE, Cauley JA et al. Prevalent vertebral deformities predict mortality and hospitalization in older women with low bone mass. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48(3): 241-249.
39. Ettinger MP, Felsenberg D, Harris ST et al. Safety and tolerability of oral daily and intermittent ibandronate are not influenced by age. *J Rheumatol* 2005; 32(10): 1968-1974.
40. Felsenberg D, Miller P, Armbrecht G et al. Oral ibandronate significantly reduces the risk of vertebral fractures of greater severity after 1, 2, and 3 years in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone* 2005; 37(5): 651-654.

41. Fink HA, Ensrud KE, Nelson DB et al. Disability after clinical fracture in postmenopausal women with low bone density: the Fracture Intervention Trial (FIT). *Osteoporos Int* 2003; 14(1): 69-76.
42. Frankel B, Krishna V, Vandergrift A et al. Natural history and risk factors for adjacent vertebral fractures in the fracture intervention trial. *Spine* 2013; 38(25): 2201-2207. <https://dx.doi.org/10.1097/BRS.0000000000000025>.
43. Genant HK, Engelke K, Bolognese MA et al. Effects of romosozumab compared with teriparatide on bone density and mass at the spine and hip in postmenopausal women with low bone mass. *Journal of Bone and Mineral Research* 2017; 32(1): 181-187. <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.2932>.
44. Generali J, Cada DJ. Zoledronic acid: postmenopausal osteoporosis. *Hosp Pharm* 2003; 38(9): 828-832. <https://dx.doi.org/10.1177/001857870303800907>.
45. Greenspan S, Nace D, Perera S et al. Lessons learned from an osteoporosis clinical trial in frail long-term care residents. *Clin Trials* 2012; 9(2): 247-256. <https://dx.doi.org/10.1177/1740774511430516>.
46. Greenspan SL, Parker RA, Ferguson L et al. Early changes in biochemical markers of bone turnover predict the long-term response to alendronate therapy in representative elderly women: a randomized clinical trial. *Journal of Bone and Mineral Research* 1998; 13(9): 1431-1438.
47. Greenspan SL, Perera S, Ferchak MA et al. Efficacy and safety of single-dose zoledronic acid for osteoporosis in frail elderly women: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015; 175(6): 913-921. <https://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.0747>.
48. Greenspan SL, Rosen HN, Parker RA. Early changes in serum N-telopeptide and C-telopeptide cross-linked collagen type 1 predict long-term response to alendronate therapy in elderly women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000; 85(10): 3537-3540.
49. Grey A, Bolland MJ, Horne A et al. Duration of antiresorptive activity of zoledronate in postmenopausal women with osteopenia: a randomized, controlled multidose trial. *CMAJ* 2017; 189(36): E1130-E1136. <https://dx.doi.org/10.1503/cmaj.161207>.
50. Hagino H, Ito M, Hashimoto J et al. Monthly oral ibandronate 100 mg is as effective as monthly intravenous ibandronate 1 mg in patients with various pathologies in the MOVEST study. *Journal of Bone and Mineral Metabolism* 2018; 36(3): 336-343. <https://dx.doi.org/10.1007/s00774-017-0839-2>.
51. Hagino H, Yoshida S, Hashimoto J et al. Increased bone mineral density with monthly intravenous ibandronate contributes to fracture risk reduction in patients with primary osteoporosis: three-year analysis of the MOVER study. *Calcif Tissue Int* 2014; 95(6): 557-563. <https://dx.doi.org/10.1007/s00223-014-9927-7>.

52. Heath DA, Bullivant BG, Boiven C et al. The effects of cyclical etidronate on early postmenopausal bone loss: an open, randomized controlled study. *J Clin Densitom* 2000; 3(1): 27-33. <https://dx.doi.org/10.1385/JCD:3:1:027>.
53. Hochberg MC, Ross PD, Black D et al. Larger increases in bone mineral density during alendronate therapy are associated with a lower risk of new vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *Arthritis and Rheumatism* 1999; 42(6): 1246-1254.
54. Hochberg MC, Thompson DE, Black DM et al. Effect of alendronate on the age-specific incidence of symptomatic osteoporotic fractures. *Journal of Bone and Mineral Research* 2005; 20(6): 971-976.
55. Iizuka T, Matsukawa M. Potential excessive suppression of bone turnover with long-term oral bisphosphonate therapy in postmenopausal osteoporotic patients. *Climacteric* 2008; 11(4): 287-295. <https://dx.doi.org/10.1080/13697130801959590>.
56. Ito M, Tobinai M, Yoshida S et al. Effect of monthly intravenous ibandronate injections on vertebral or non-vertebral fracture risk in Japanese patients with high-risk osteoporosis in the MOVER study. *Journal of Bone and Mineral Metabolism* 2017; 35(1): 58-64. <https://dx.doi.org/10.1007/s00774-015-0723-x>.
57. Itoh S, Sekino Y, Shinomiya K et al. The effects of risedronate administered in combination with a proton pump inhibitor for the treatment of osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Metabolism* 2013; 31(2): 206-211. <https://dx.doi.org/10.1007/s00774-012-0406-9>.
58. Iwamoto J, Sato Y, Uzawa M et al. Comparison of effects of alendronate and raloxifene on lumbar bone mineral density, bone turnover, and lipid metabolism in elderly women with osteoporosis. *Yonsei Med J* 2008; 49(1): 119-128. <https://dx.doi.org/10.3349/ymj.2008.49.1.119>.
59. Jamal SA, Bauer DC, Ensrud KE et al. Alendronate treatment in women with normal to severely impaired renal function: an analysis of the Fracture Intervention Trial. *Journal of Bone and Mineral Research* 2007; 22(4): 503-508.
60. Johnell O. Alendronate reduced days of bed rest and limited activity in postmenopausal women with osteoporosis and existing fractures. *Evid Based Med* 2000; 5(4): 119. <https://dx.doi.org/10.1136/ebm.5.4.119>.
61. Keegan TH, Schwartz AV, Bauer DC et al. Effect of alendronate on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in type 2 diabetic women: the Fracture Intervention Trial. *Diabetes Care* 2004; 27(7): 1547-1553.
62. Kendler DL, Bone HG, Massari F et al. Bone mineral density gains with a second 12-month course of romosozumab therapy following placebo or denosumab. *Osteoporos Int* 2019; 30(12): 2437-2448. <https://dx.doi.org/10.1007/s00198-019-05146-9>.

63. LeBlanc A, Wang AT, Wyatt K et al. Encounter decision aid vs. clinical decision support or usual care to support patient-centered treatment decisions in osteoporosis: the Osteoporosis Choice Randomized Trial II. *PLoS One* 2015; 10(5): e0128063.
<https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0128063>.
64. Leder BZ, Mitlak B, Hu MY et al. Effect of abaloparatide versus alendronate on fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2020; 105(3): 938-943.
<https://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgz162>.
65. Leder BZ, Zapalowski C, Hu MY et al. Fracture and bone mineral density response by baseline risk in patients treated with abaloparatide followed by alendronate: results from the phase 3 ACTIVExtend Trial. *Journal of Bone and Mineral Research* 2019; 34(12): 2213-2219. <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.3848>.
66. Levis S, Quandt SA, Thompson D et al. Alendronate reduces the risk of multiple symptomatic fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50(3): 409-415.
67. Lewiecki EM, Dinavahi RV, Lazaretti-Castro M et al. One year of romosozumab followed by two years of denosumab maintains fracture risk reductions: results of the FRAME Extension Study. *Journal of Bone and Mineral Research* 2019; 34(3): 419-428.
<https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.3622>.
68. Lipton A, Chapman JW, Leitzel K et al. Osteoporosis therapy and outcomes for postmenopausal patients with hormone receptor-positive breast cancer: NCIC CTG MA.27. *Cancer* 2017; 123(13): 2444-2451. <https://dx.doi.org/10.1002/cncr.30682>.
69. McClung MR, Brown JP, Diez-Perez A et al. Effects of 24 months of treatment with romosozumab followed by 12 months of denosumab or placebo in postmenopausal women with low bone mineral density: a randomized, double-blind, phase 2, parallel group study. *Journal of Bone and Mineral Research* 2018; 33(8): 1397-1406.
<https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.3452>.
70. Miller PD, Delmas PD, Huss H et al. Increases in hip and spine bone mineral density are predictive for vertebral antifracture efficacy with ibandronate. *Calcif Tissue Int* 2010; 87(4): 305-313. <https://dx.doi.org/10.1007/s00223-010-9403-y>.
71. Miyauchi A, Dinavahi RV, Crittenden DB et al. Increased bone mineral density for 1 year of romosozumab, vs placebo, followed by 2 years of denosumab in the Japanese subgroup of the pivotal FRAME trial and extension. *Arch Osteoporos* 2019; 14(1): 59.
<https://dx.doi.org/10.1007/s11657-019-0608-z>.
72. Nakamura T, Ito M, Hashimoto J et al. Clinical efficacy and safety of monthly oral ibandronate 100 mg versus monthly intravenous ibandronate 1 mg in Japanese patients with primary osteoporosis. *Osteoporos Int* 2015; 26(11): 2685-2693.
<https://dx.doi.org/10.1007/s00198-015-3175-1>.

73. Nakamura T, Nakano T, Ito M et al. Clinical efficacy on fracture risk and safety of 0.5 mg or 1 mg/month intravenous ibandronate versus 2.5 mg/day oral risedronate in patients with primary osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2013; 93(2): 137-146. <https://dx.doi.org/10.1007/s00223-013-9734-6>.
74. Nakano T, Yamamoto M, Hashimoto J et al. Higher response with bone mineral density increase with monthly injectable ibandronate 1 mg compared with oral risedronate in the MOVER study. *Journal of Bone and Mineral Metabolism* 2016; 34(6): 678-684.
75. Nakatoh S. Effect of osteoporosis medication on changes in bone mineral density and bone turnover markers after 24-month administration of daily teriparatide: comparison among minodronate, raloxifene, and eldecalcitol. *Journal of Bone and Mineral Metabolism* 2018; 36(2): 221-228. <https://dx.doi.org/10.1007/s00774-017-0829-4>.
76. Neogi T, Nevitt MC, Ensrud KE et al. The effect of alendronate on progression of spinal osteophytes and disc-space narrowing. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(10): 1427-1430. <https://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.085563>.
77. Nevitt MC, Ross PD, Palermo L et al. Association of prevalent vertebral fractures, bone density, and alendronate treatment with incident vertebral fractures: effect of number and spinal location of fractures. *Bone* 1999; 25(5): 613-619.
78. Nevitt MC, Thompson DE, Black DM et al. Effect of alendronate on limited-activity days and bed-disability days caused by back pain in postmenopausal women with existing vertebral fractures. *Arch Intern Med* 2000; 160(1): 77-85. <https://dx.doi.org/10.1001/archinte.160.1.77>.
79. Palomba S, Orio F, Jr., Russo T et al. Dose reduction and discontinuation of alendronate in postmenopausal osteoporotic women who were receiving estrogen therapy. *Fertility and Sterility* 2004; 81(2): 476-478.
80. Palomba S, Orio F Jr, Colao A et al. Effect of estrogen replacement plus low-dose alendronate treatment on bone density in surgically postmenopausal women with osteoporosis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002; 87(4): 1502-1508.
81. Patel DV, Horne A, House M et al. The incidence of acute anterior uveitis after intravenous zoledronate. *Ophthalmology* 2013; 120(4): 773-776. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.10.028>.
82. Quandt SA, Thompson DE, Schneider DL et al. Effect of alendronate on vertebral fracture risk in women with bone mineral density T scores of -1.6 to -2.5 at the femoral neck: the Fracture Intervention Trial. *Mayo Clin Proc* 2005; 80(3): 343-349.
83. Recker RR, Ste-Marie LG, Langdahl B et al. Oral ibandronate preserves trabecular microarchitecture: micro-computed tomography findings from the oral iBandronate Osteoporosis vertebral fracture trial in North America and Europe study. *J Clin Densitom* 2009; 12(1): 71-76. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jocd.2008.10.006>.

84. Reid IR, Horne AM, Mihov B et al. Fracture prevention with zoledronate in older women with osteopenia. *N Engl J Med* 2018; 379(25): 2407-2416.

<https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1808082>.

85. Riis BJ, Ise J, Von Stein T et al. Ibandronate: a comparison of oral daily dosing versus intermittent dosing in postmenopausal osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research* 2001; 16(10): 1871-1878.

86. Rittmaster RS, Bolognese M, Ettinger MP et al. Enhancement of bone mass in osteoporotic women with parathyroid hormone followed by alendronate. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000; 85(6): 2129-2134.

87. Rizk B. The women's health initiative study: clinical perspectives. *Middle East Fertil Soc J* 2003; 8(1): 1-11.

88. Ryder KM, Cummings SR, Palermo L et al. Does a history of non-vertebral fracture identify women without osteoporosis for treatment? *J Gen Intern Med* 2008; 23(8): 1177-1181. <https://dx.doi.org/10.1007/s11606-008-0622-0>.

89. Sakai A, Ito M, Tomomitsu T et al. Efficacy of combined treatment with alendronate (ALN) and eldcalcitol, a new active vitamin D analog, compared to that of concomitant ALN, vitamin D plus calcium treatment in Japanese patients with primary osteoporosis. *Osteoporos Int* 2015; 26(3): 1193-1202. <https://dx.doi.org/10.1007/s00198-014-2991-z>.

90. Schafer AL, Sellmeyer DE, Palermo L et al. Six months of parathyroid Hormone (1-84) administered concurrently versus sequentially with monthly ibandronate over two years: the PTH and ibandronate combination study (PICS) randomized trial. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012; 97(10): 3522-3529. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2012-1844>.

91. Shiraki M, Ueda S, Sugimoto T et al. Treatment responses with once-weekly teriparatide therapy for osteoporosis. *Osteoporos Int* 2016; 27(10): 3057-3062. <https://dx.doi.org/10.1007/s00198-016-3640-5>.

92. Van de Glind EM, Willems HC, Eslami S et al. Estimating the time to benefit for preventive drugs with the statistical process control method: an example with alendronate. *Drugs and Aging* 2016; 33(5): 347-353. <https://dx.doi.org/10.1007/s40266-016-0344-7>.

Nicht E3

1. Jepsen DB, Ryg J, Jorgensen NR et al. The combined effect of Parathyroid hormone (1-34) and whole-body Vibration exercise in the treatment of Osteoporosis (PaVOS): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2018; 19(1): 186. <https://dx.doi.org/10.1186/s13063-018-2551-5>.

2. Tabatabaei-Malazy O, Norani M, Heshmat R et al. Efficacy and safety of the biosimilar recombinant human parathyroid hormone cinnopar in postmenopausal osteoporotic women: a randomized double-blind clinical trial. *Iran J Public Health* 2018; 47(9): 1336-1344.

Nicht E4

1. Folkesson J, Goldenstein J, Carballido-Gamio J et al. Longitudinal evaluation of the effects of alendronate on MRI bone microarchitecture in postmenopausal osteopenic women. *Bone* 2011; 48(3): 611-621. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2010.10.179>.
2. Su G, Xiang Y, He G et al. Bisphosphonates may protect against bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant aromatase inhibitor therapy: results from a meta-analysis. *Arch Med Res* 2014; 45(7): 570-579. <https://dx.doi.org/10.1016/j.arcmed.2014.10.007>.
3. Whitmarsh T, Treece GM, Gee AH et al. Mapping bone changes at the proximal femoral cortex of postmenopausal women in response to alendronate and teriparatide alone, combined or sequentially. *Journal of bone and mineral research* 2015; 30(7): 1309-1318. <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.2454>.

Nicht E5

1. New drugs for osteoporosis. *Medical Letter on Drugs and Therapeutics* 1996; 38(965): 1-3.
2. Osteoporose-Therapie mit Alendronat verhindert Aktivitätseinbußen. *Fortschr Med* 1998; 116(1-2 Cong Rep): 53-54.
3. Neues Osteoporose Arzneimittel: Risedronat reduziert Knochenbrüche. *Dtsch Apoth Ztg* 1999; 139(22): 44-50.
4. Drugs for prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Medical Letter on Drugs and Therapeutics* 2000; 42(1090): 97-100.
5. Risedronate's effect partly due to decreases in bone turnover. *Pharmaceutical Journal* 2001; 267(7171): 587.
6. Osteoporosis: risedronate. *Manufacturing Chemist* 2001; 72(1): 23.
7. Risedronic acid 5 mg. *Prescrire Int* 2002; 11(59): 94.
8. The future in osteoporosis therapy. *Medicine Today* 2002; 3(6): 10.
9. One dose of zoledronic acid per year is effective. *Pharmaceutical Journal* 2002; 268(7188): 315.
10. Osteoporose-Therapie mit Bisphosphonat: Knochenqualität wird über Jahre bewahrt. *MMW Fortschr Med* 2003; 145(23): 59.
11. Teriparatide (forteo) for osteoporsis. *Medical Letter on Drugs and Therapeutics* 2003; 45(1149): 9-10.
12. Rascher und lang anhaltender Schutz mit Risedronat: mit gestärkten Knochen länger autark. *MMW Fortschr Med* 2004; 146(22): 52-53.
13. Long-term safety of alendronate established in 10-year study. *Formulary* 2004; 39(5): 249.

14. Alendronate after PTH maintains bone density. *Pharmaceutical Journal* 2005; 275(7363): 218.
15. Risedronate reduces vertebral fracture risk in women 80 years and older with osteoporosis. *Geriatr Aging* 2005; 8(4): 12.
16. Fortschritt für Osteoporosepatient(inn)en. *MMW Fortschr Med* 2006; 148(20): 56-57.
17. Reduction in vertebral fracture risk persists after discontinuation of risedronate. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4(6): 307. <https://dx.doi.org/10.1038/ncpendmet0829>.
18. Postmenopausale Osteoporose: nicht alle Bisphosphonate sind gleich. *MMW Fortschr Med* 2009; 151(11): 46-47.
19. Adachi JD, Rizzoli R, Boonen S et al. Vertebral fracture risk reduction with risedronate in post-menopausal women with osteoporosis: a meta-analysis of individual patient data. *Aging Clinical and Experimental Research* 2005; 17(2): 150-156. <https://dx.doi.org/10.1007/BF03324588>.
20. Adami S, Viapiana O, Gatti D. Bone anabolic agents: the unanswered queries. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2004; 94(6): 257-259.
21. Attie MF. Bisphosphonate therapy for osteoporosis. *Hosp Pract (Off Ed)* 1991; 26(3A): 87-90.
22. Bauer DC. Combination and sequential therapy with PTH and bisphosphonates. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2004; 4(4): 407.
23. Beauchesne MF, Miller PF. Etidronate and alendronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Ann Pharmacother* 1999; 33(5): 587-599.
24. Bedard PL, Body JJ, Piccart-Gebhart MJ. Sowing the soil for cure? Results of the ABCSG-12 trial open a new chapter in the evolving adjuvant bisphosphonate story in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(25): 4043-4046. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2008.21.4908>.
25. Berg C, Neumeyer K, Kirkpatrick P. Teriparatide. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2(4): 257-258. <https://dx.doi.org/10.1038/nrd1068>.
26. Black D, Delmas PD, Eastell R et al. Effect of an annual infusion with 5mg zoledronic acid in post-menopausal women with osteoporosis. *Medizinische kliniek* 2007; 102(4): 16.
27. Boonen S, Black DM, Colon-Emeric CS et al. Efficacy and safety of a once-yearly intravenous zoledronic acid 5 mg for fracture prevention in elderly postmenopausal women with osteoporosis aged 75 and older. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58(2): 292-299. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2009.02673.x>.
28. Buck G. Frakturprophylaxe: Denosumab ist auch bei Frauen mit hohem Frakturrisiko erfolgreich. *Kliniker* 2009; 38(12): 570.

29. Chandran T, Venkatachalam I. Efficacy and safety of denosumab compared to bisphosphonates in improving bone strength in postmenopausal osteoporosis: a systematic review. *Singapore Med J* 2019; 60(7): 364-378. <https://dx.doi.org/10.11622/smedj.2019028>.
30. Chau D, Becker DL, Coombes ME et al. Cost-effectiveness of denosumab in the treatment of postmenopausal osteoporosis in Canada. *Journal of Medical Economics* 2012; 15(Suppl 1): 3-14. <https://dx.doi.org/10.3111/13696998.2012.737393>.
31. Chen JF, Yang KH, Zhang ZL et al. A systematic review on the use of daily subcutaneous administration of teriparatide for treatment of patients with osteoporosis at high risk for fracture in Asia. *Osteoporos Int* 2015; 26(1): 11-28. <https://dx.doi.org/10.1007/s00198-014-2838-7>.
32. Cheng MH, Chen JF, Fuh JL et al. Osteoporosis treatment in postmenopausal women with pre-existing fracture. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2012; 51(2): 153-166. <https://dx.doi.org/10.1016/j.tjog.2012.04.001>.
33. Compston JE, Watts NB. Combination therapy for postmenopausal osteoporosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 56(5): 565-569. <https://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2265.2002.01536.x>.
34. Dempster DW, Laming CL, Kostenuik PJ et al. Role of RANK ligand and denosumab, a targeted RANK ligand inhibitor, in bone health and osteoporosis: a review of preclinical and clinical data. *Clin Ther* 2012; 34(3): 521-536. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2012.02.002>.
35. Ecker-Schlipf B. Denosumab: neue Behandlungsmöglichkeit zur Prävention von Knochenabbau. *Arzneimitteltherapie* 2010; 28(3): 102-103.
36. Eichner SF, Lloyd KB, Timpe EM. Comparing therapies for postmenopausal osteoporosis prevention and treatment. *Ann Pharmacother* 2003; 37(5): 711-724.
37. Eiken P, Vestergaard P. Treatment of osteoporosis after alendronate or risedronate. *Osteoporos Int* 2016; 27(1): 1-12. <https://dx.doi.org/10.1007/s00198-015-3334-4>.
38. Ellis AG, Reginster JY, Luo X et al. Indirect comparison of bazedoxifene vs oral bisphosphonates for the prevention of vertebral fractures in postmenopausal osteoporotic women. *Current Medical Research and Opinion* 2014; 30(8): 1617-1626. <https://dx.doi.org/10.1185/03007995.2014.908279>.
39. Ellis AG, Reginster JY, Luo X et al. Bazedoxifene versus oral bisphosphonates for the prevention of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis at higher risk of fracture: a network meta-analysis. *Value Health* 2014; 17(4): 424-432. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2014.01.008>.
40. Emkey R. Alendronate and risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis: clinical profiles of the once-weekly and once-daily dosing formulations. *MedGenMed* 2004; 6(3): 6.

41. Epstein S. Update of current therapeutic options for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Clin Ther* 2006; 28(2): 151-173.
42. Eriksen EF, Diez-Perez A, Boonen S. Update on long-term treatment with bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis: a systematic review. *Bone* 2014; 58: 126-135. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2013.09.023>.
43. Freeman TR. Teriparatide: a novel agent that builds new bone. *Journal of the American Pharmacists Association* 2003; 43(4): 535-537.
44. Gates BJ, Das S. Risedronate's role in reducing hip fracture in postmenopausal women with established osteoporosis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord* 2012; 5: 1-14. <https://dx.doi.org/10.4137/CMAMD.S4092>.
45. Gatti D, Viapiana O, Idolazzi L et al. Distinct effect of zoledronate and clodronate on circulating levels of DKK1 and sclerostin in women with postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2014; 67: 189-192. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2014.06.037>.
46. Green W. Denosumab (Prolia) injection: a new approach to the treatment of women with postmenopausal osteoporosis. *P T* 2010; 35(10): 553-559.
47. Hauselmann HJ, Rizzoli R. A comprehensive review of treatments for postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2003; 14(1): 2-12.
48. Heaney RP, Valent DJ, Barton IP. Hospitalization-related bone loss and the protective effect of risedronate. *Osteoporos Int* 2006; 17(2): 212-216.
49. Heckbert SR, Li G, Cummings SR et al. Use of alendronate and risk of incident atrial fibrillation in women. *Obstetrical and Gynecological Survey* 2008; 63(9): 583-584. <https://dx.doi.org/10.1097/01.ogx.0000325913.95041.9a>.
50. Heidari ME. Letter to the Editor about the article "A systematic review and meta-analysis of the effect of bisphosphonate drug holidays on bone mineral density and osteoporotic fracture risk". *Osteoporos Int* 2019; 30(11): 2355. <https://dx.doi.org/10.1007/s00198-019-05113-4>.
51. Hochberg MC, Greenspan S, Wasnich RD et al. Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002; 87(4): 1586-1592. <https://dx.doi.org/10.1210/jcem.87.4.8415>.
52. Holder KK, Kerley SS. Alendronate for fracture prevention in postmenopause. *Am Fam Physician* 2008; 78(5): 579-581.
53. Inderjeeth CA, Glendenning P, Ratnagopal S et al. Long-term efficacy, safety, and patient acceptability of ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Int J Women Health* 2015; 7: 7-17. <https://dx.doi.org/10.2147/IJWH.S73944>.

54. Iranikhah M, Deas C, Murphy P et al. Effects of denosumab after treatment discontinuation: a review of the literature. *Consult Pharm* 2018; 33(3): 142-151. <https://dx.doi.org/10.4140/TCP.n.2018.142>.
55. Iwamoto J, Takeda T, Sato Y. Efficacy and safety of alendronate and risedronate for postmenopausal osteoporosis. *Current Medical Research and Opinion* 2006; 22(5): 919-928.
56. Jaffe RB. Monthly oral ibandronate is well tolerated and efficacious in postmenopausal women: results from the monthly oral pilot study. *Obstetrical and Gynecological Survey* 2006; 61(4): 250-251. <https://dx.doi.org/10.1097/01.ogx.0000206326.28947.7b>.
57. Jungmayr P. Bisphosphonate: Alternative zur Hormontherapie? *Dtsch Apoth Ztg* 1998; 138(29): 30.
58. Kendler D, Buchanan E. Boning up on osteoporosis: current thinking on management. *S Afr Med J* 2006; 96(7): 604-605.
59. Kerschman-Schindl K, Haschka J, Obermayer-Pietsch B et al. How long should women with postmenopausal osteoporosis be treated with a bisphosphonate? *Hormone and Metabolic Research* 2013; 45(9): 621-628. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1345207>.
60. Kmietowicz Z. Zoledronic acid increases bone density but does not reduce fractures in frail elderly people, study finds. *BMJ* 2015; 350: h1949. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.h1949>.
61. Lakshmi VV, Gowrishankar NL, Sangeetha R et al. A systematic review on diagnosis and management of postmenopausal osteoporosis. *Int J Pharm Sci Res* 2017; 8(12): 5001-5011. <https://dx.doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.8%2812%29.5001-11>.
62. Lau HK, Mounsey A, Mackler L. Human parathyroid hormone for treating osteoporosis. *Am Fam Physician* 2012; 85(3): 1-2.
63. Lewiecki EM. Denosumab for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Womens Health* 2009; 5(1): 15-22.
64. Livingston A. Bisphosphonates: clinical applications in osteoporosis. *Australian Prescriber* 2001; 24(3): 53.
65. Lofthouse M. Efficacy of raloxifene and teriparatide in patients with osteoporosis. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2(4): 182-183. <https://dx.doi.org/10.1038/ncpendmet0124>.
66. Lubliner AA. Osteoporosetherapie: Parathormonfragment reduziert Frakturrisiko. *Dtsch Apoth Ztg* 2003; 143(18): 53-55.
67. Macedo JM, Macedo CR, Elkis H et al. Meta-analysis about efficacy of anti-resorptive drugs in post-menopausal osteoporosis. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 1998; 23(5): 345-352.
68. Madore GR, Sherman PJ, Lane JM. Parathyroid hormone. *J Am Acad Orthop Surg* 2004; 12(2): 67-71.

69. Mandema JW, Zheng J, Libanati C et al. Time course of bone mineral density changes with denosumab compared with other drugs in postmenopausal osteoporosis: a dose-response-based meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014; 99(10): 3746-3755. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2013-3795>.
70. McCarus DC. Fracture prevention in postmenopausal osteoporosis: a review of treatment options. *Obstetrical and Gynecological Survey* 2006; 61(1): 39-50.
71. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *Obstetrical and Gynecological Survey* 2006; 61(6): 384-386. <https://dx.doi.org/10.1097/01.ogx.0000219511.20627.d3>.
72. Meunier PJ, Arlot M, Chavassieux P et al. The effects of alendronate on bone turnover and bone quality. *Int J Clin Pract Suppl* 1999; 101: 14-17.
73. Miller PD. Optimizing the management of postmenopausal osteoporosis with bisphosphonates: the emerging role of intermittent therapy. *Clin Ther* 2005; 27(4): 361-376.
74. Miller PD. Non-vertebral fracture risk reduction with oral bisphosphonates: challenges with interpreting clinical trial data. *Current Medical Research and Opinion* 2008; 24(1): 107-119.
75. Miller PD, Recker RR, Harris S et al. Long-term fracture rates seen with continued ibandronate treatment: pooled analysis of DIVA and MOBILE long-term extension studies. *Osteoporos Int* 2014; 25(1): 349-357. <https://dx.doi.org/10.1007/s00198-013-2518-z>.
76. Mosekilde L, Vestergaard P, Langdahl B. Fracture prevention in postmenopausal women. *Am Fam Physician* 2008; 77(10): 1447-1449.
77. Papapoulos SE, Quandt SA, Liberman UA et al. Meta-analysis of the efficacy of alendronate for the prevention of hip fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2005; 16(5): 468-474.
78. Pazianas M, Abrahamsen B. Comment on Tadrous et al.: comparative gastrointestinal safety of bisphosphonates in primary osteoporosis: a network meta-analysis. *Osteoporos Int* 2014; 25(11): 2669. <https://dx.doi.org/10.1007/s00198-014-2788-0>.
79. Pfeilschifter J. Kurzbewertung: Teriparatid. *Gynakol Prax* 2004; 28(4): 779-782.
80. Pfeilschifter J. Kurzbewertung: Teriparatid. *Chirurgische Praxis* 2004; 63(3): 547-550.
81. Pilipovic N, Brankovic S, Vujasinovic-Stupar N. Effects of Alendronate on bone mass in women with osteoporosis. *Med Pregl* 2006; 59(9-10): 427-435.
82. Poole KES, Treece GM, Gee AH et al. Response to: comment on: "denosumab rapidly increases cortical bone in key locations of the femur: a 3D bone mapping study in women with osteoporosis". *Journal of Bone and Mineral Research* 2015; 30(10): 1939-1940. <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.2569>.

83. Popp AW, Varathan N, Buffat H et al. Bone mineral density changes after 1 year of denosumab discontinuation in postmenopausal women with long-term denosumab treatment for osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2018; 103(1): 50-54. <https://dx.doi.org/10.1007/s00223-018-0394-4>.
84. Prince R, Sipos A, Hossain A et al. Sustained nonvertebral fragility fracture risk reduction after discontinuation of teriparatide treatment. *Journal of Bone and Mineral Research* 2005; 20(9): 1507-1513.
85. Reeve J, Mitchell A, Tellez M et al. Treatment with parathyroid peptides and estrogen replacement for severe postmenopausal vertebral osteoporosis: prediction of long-term responses in spine and femur. *Journal of Bone and Mineral Metabolism* 2001; 19(2): 102-114.
86. Ringe JD. Risedronat (Actonel). *Chirurgische Praxis* 2001; 58(2): 341-348.
87. Ringe JD. Osteoporosetherapie im Alltag. *Krankenpfl J* 2004; 42(7-10): 233.
88. Ringe JD, Schacht E. Potential of alfacalcidol for reducing increased risk of falls and fractures. *Rheumatol Int* 2009; 29(10): 1177-1185. <https://dx.doi.org/10.1007/s00296-008-0835-x>.
89. Roschger P, Rinnerthaler S, Yates J et al. Alendronate increases degree and uniformity of mineralization in cancellous bone and decreases the porosity in cortical bone of osteoporotic women. *Bone* 2001; 29(2): 185-191.
90. Ross SD, Prostko M, Shapiro DR et al. Meta-analysis of prevention of nonvertebral fractures by alendronate (multiple letters). *J Am Med Assoc* 1997; 278(8): 631-632.
91. Rossini M, Viapiana O, Gatti D et al. Once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: translation and updated review. *Clin Ther* 2009; 31(7): 1497-1510. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2009.07.018>.
92. Roux C, Goldstein JL, Zhou X et al. Vertebral fracture efficacy during risedronate therapy in patients using proton pump inhibitors. *Osteoporos Int* 2012; 23(1): 277-284. <https://dx.doi.org/10.1007/s00198-011-1574-5>.
93. Saag KG, Geusens P, Lems WF. Reply. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71(10): 1771-1772. <https://dx.doi.org/10.1002/art.41013>.
94. Sahin FI, Sahin I, Ergun MA et al. Effects of estrogen and alendronate on sister chromatid exchange (SCE) frequencies in postmenopausal osteoporosis patients. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics* 2000; 71(1): 49-52.
95. Scheiber LB 2nd, Torregrosa L. Evaluation and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 1998; 27(4): 245-261.
96. Scotland G, Waugh N, Royle P et al. Denosumab for the prevention of osteoporotic fractures in post-menopausal women: a NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics* 2011; 29(11): 951-961. <https://dx.doi.org/10.2165/11589310-000000000-00000>.

97. Seeman E. The antifracture efficacy of alendronate. *Int J Clin Pract Suppl* 1999; 101: 40-45.
98. Segal E, Tamir A, Ish-Shalom S. Compliance of osteoporotic patients with different treatment regimens. *Isr Med Assoc J* 2003; 5(12): 859-862.
99. Shinkai I, Ohta Y. New drugs: reports of new drugs recently approved by the FDA; alendronate. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 1996; 4(1): 3-4.
100. Sickels JM, Nip CS. Risedronate for the prevention of fractures in postmenopausal osteoporosis. *Ann Pharmacother* 2002; 36(4): 664-670.
101. South-Paul JE. Nonvertebral fractures due to post-menopausal osteoporosis: evaluation of effective preventive interventions. *Clin Geriatr* 2005; 13(5): 30-32,34-36,40-41.
102. Stevenson JC, Rees M. Further confusion in postmenopausal health: new CSM moves on osteoporosis. *J Br Menopause Soc* 2004; 10(1): 6-7.
<https://dx.doi.org/10.1258/136218004322986681>.
103. Sugiyama T. Letter to the Editor: "effects of long-term denosumab on bone histomorphometry and mineralization in women with postmenopausal osteoporosis". *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2018; 103(7): 2756-2757.
<https://dx.doi.org/10.1210/jc.2018-00886>.
104. Sutjandra L, Rodriguez RD, Doshi S et al. Population pharmacokinetic meta-analysis of denosumab in healthy subjects and postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis. *Clin Pharmacokinet* 2011; 50(12): 793-807. <https://dx.doi.org/10.2165/11594240-000000000-00000>.
105. Sutton EE, Riche DM. Denosumab, a RANK ligand inhibitor, for postmenopausal women with osteoporosis. *Ann Pharmacother* 2012; 46(7-8): 1000-1009.
<https://dx.doi.org/10.1345/aph.1Q543>.
106. Tadrous M, Mamdani MM, Juurlink DN et al. Comparative gastrointestinal safety of bisphosphonates in primary osteoporosis: a network meta-analysis-reply to Pazianas and Abrahamsen. *Osteoporos Int* 2014; 25(11): 2671-2672. <https://dx.doi.org/10.1007/s00198-014-2789-z>.
107. Tandon VR, Mir SA, Singh Z et al. Yearly and twice yearly pharmacotherapy in postmenopausal osteoporosis. *JK Science* 2009; 11(1): 47-48.
108. Taylor AL. Risedronate: a new bisphosphonate on the block. *Medicine Today* 2001; 2(6): 109-110.
109. Traynor K. Osteoporosis drug licensed for women with high fracture risk. *Am J Health Syst Pharm* 2010; 67(13): 1046. <https://dx.doi.org/10.2146/news100046>.
110. Vestergaard P, Mosekilde L, Langdahl B. Fracture prevention in postmenopausal women. *Clinical Evidence* 2011: 1109.

111. Wang G, Sui L, Gai P et al. The efficacy and safety of vertebral fracture prevention therapies in post-menopausal osteoporosis treatment: which therapies work best? A network meta-analysis. *Bone Joint Res* 2017; 6(7): 452-463. <https://dx.doi.org/10.1302/2046-3758.67.BJR-2016-0292.R1>.
112. Wasielewski S. Postmenopausale Osteoporose: genügt einmal jährlich Zoledronsäure? *Dtsch Apoth Ztg* 2003; 143(13): 58-59.
113. Watts N. Clinical studies on bisphosphonates for treatment and prevention of osteoporosis. *Obstetrical and Gynecological Survey* 1998; 53(10 Suppl): S40-S43.
114. Waugh N, Royle P, Scotland G et al. Denosumab for the prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Health Technol Assess* 2011; 15(Suppl 1): 51-59. <https://dx.doi.org/10.3310/hta15suppl1/06>.
115. Westenfeld R, Ketteler M, Brandenburg VM. Anti-RANKL therapy: implications for the bone-vascular-axis in CKD? Denosumab in post-menopausal women with low bone mineral density. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(8): 2075-2077. <https://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfl245>.
116. Wolverson D, Elliott DP. Evaluating the evidence behind treating osteoporosis in the oldest adults. *Consult Pharm* 2018; 33(6): 308-316. <https://dx.doi.org/10.4140/TCP.n.2018.308>.
117. Woodis CB. Once-yearly administered intravenous zoledronic acid for postmenopausal osteoporosis. *Ann Pharmacother* 2008; 42(7): 1085-1089. <https://dx.doi.org/10.1345/aph.1K652>.

Nicht E6

1. Arboleya LR, Morales A, Fiter J. Effect of alendronate on bone mineral density and incidence of fractures in postmenopausal women with osteoporosis: a meta-analysis of published studies [Spanisch]. *Med Clin (Barc)* 2000; 114(Suppl 2): 79-84.
2. Chu JC, Li J, Ouyang LL et al. Parathyroid hormone for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: a systematic review [Chinesisch]. *Chinese Journal of Evidence Based Medicine* 2008; 8(10): 879-886.
3. Geusens PP, Lems WF. Fracture prevention in postmenopausal women with osteoporosis by an annual infusion of zoledronic acid [Niederländisch]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007; 151(26): 1445-1448.
4. Jang JY, Park JM, Choi JS et al. The effects of hormone therapy and alendronate on bone mineral densities and bone metabolism of postmenopausal osteopenia [Koreanisch]. *Journal of the Korean Academy of Family Medicine* 2006; 27(2): 113-119.
5. Karzewnik E, Sewerynek E. Effects of hormone replacement therapy alone or in combination with alendronate on bone mineral density of women with osteoporosis [Polnisch]. *Prz Menopauzalny* 2005; 4(6): 10-16.

6. Lee JO, Kim HY. The effects of estrogen replacement therapy and pamidronate on the bone metabolism of postmenopausal women [Koreanisch]. Korean Journal of Obstetrics and Gynecology 2002; 45(2): 285-291.
7. Morales Piga A. Advances in the treatment of osteoporosis at the beginning of the new millenium [Spanisch]. Rev Clin Esp 2002; 202(1): 23-26.
8. Nie H, Peng C, Hao J et al. Zoledronic acid in preventing fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a meta analysis [Chinesisch]. Ti Erh Chun i Ta Hsueh Hsueh Pao 2011; 32(9): 985-990. <https://dx.doi.org/10.3724/SP.J.1008.2011.00985>.
9. Oh HJ, Kim SM, Cho DH et al. Changes of bone mineral density after 2-yrs treatment with HRT and alendronate in osteoporotic Korean women [Koreanisch]. Journal of the Korean Academy of Family Medicine 2002; 23(4): 475-484.
10. Yanik B, Kulcu DG. The effect of raloxifene, alendronate and risedronate on serum lipid profile in postmenopausal women [Türkisch]. Turk J Phys Med Rehabil 2008; 54(1): 4-7.
11. Yeo MG, Song SH, Lee JG et al. Clinical usefulness of alendronate for osteoporosis in postmenopausal women [Koreanisch]. Korean Journal of Obstetrics and Gynecology 2000; 43(11): 2003-2007.
12. Zhang XZ, Song LG, Li H et al. Effects of alendronate on bone mineral density, cytokines and indices of bone metabolism in postmenopausal osteoporotic patients [Chinesisch]. Zhonghua Nei Ke Za Zhi 2006; 45(7): 565-568.

Nicht E7

1. Risedronat jetzt auch bei Hüftfrakturen zugelassen: Studie belegt signifikante Risikoreduktion bei proximalen Schenkelhalsfrakturen. MMW Fortschr Med 2001; 143(35-36): 51.
2. Once-a-week alendronate for postmenopausal osteoporosis is as effective as once-daily dosing. Geriatrics 2001; 56(1): 19.
3. Risedronate lowers risk of first fracture. Pharmaceutical Journal 2002; 268(7202): 829.
4. Osteoporose-Therapie: Bisphosphonate im Vergleich. MMW Fortschr Med 2003; 145(13): 60.
5. Combining PTH and alendronate: no advantage for boosting bone density. FDA Consum 2003; 37(6): 8.
6. Osteoporosetherapie im Vergleich: stabile Knochen mit Bisphosphonat. MMW Fortschr Med 2003; 145(31-32): 55.
7. Neues Osteoporose-Medikament: rekombinantes Parathormon baut den Knochen wieder auf. MMW Fortschr Med 2003; 145(25): 53.
8. Abbau aufhalten oder Aufbau fördern: zwei Erfolgsstrategien gegen Osteoporose. MMW Fortschr Med 2004; 146(10): 46.

9. Bisphosphonate maintains BMD gains achieved with parathyroid hormone. *Formulary* 2005; 40(9): 305.
10. Monoclonal antibody demonstrates efficacy in postmenopausal osteoporosis. *Formulary* 2006; 41(1): 41.
11. Do not use bisphosphonate therapy indefinitely for fracture prevention. *Prescrire Int* 2008; 17(97): 214.
12. Once-weekly risedronate benefits postmenopausal breast-cancer survivors. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4(9): 478. <https://dx.doi.org/10.1038/ncpendmet0914>.
13. Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE et al. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. *Obstetrical and Gynecological Survey* 2006; 61(1): 34-35. <https://dx.doi.org/10.1097/01.ogx.0000193859.78235.fe>.
14. Bolland MJ, Grey AB, Gamble GD et al. Effect of osteoporosis treatment on mortality: a meta-analysis. *Obstetrical and Gynecological Survey* 2010; 65(8): 514-515. <https://dx.doi.org/10.1097/OGX.0b013e3181f07bff>.
15. Cosman F, Wermers RA, Recknor C et al. Effects of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis on prior alendronate or raloxifene: differences between stopping and continuing the antiresorptive agent. *Obstetrical and gynecological survey* 2010; 65(3): 179-180. <https://dx.doi.org/10.1097/01.ogx.0000369681.49581.fb>.
16. Flieger K. Osteoporose: Zoledronat senkt Frakturrisiko bei postmenopausalen Frauen. *Dtsch Med Wochenschr* 2007; 132(23): 1251.
17. Grey A, Bolland MJ, Wattie D et al. The antiresorptive effects of a single dose of zoledronate persist for two years: a randomized, placebo-controlled trial in osteopenic postmenopausal women. *Obstetrical and Gynecological Survey* 2009; 64(7): 462-463. <https://dx.doi.org/10.1097/01.ogx.0000351672.54929.75>.
18. Hendrix SL, Derman R, Kloods RT. Decision points in osteoporosis: recent advances in therapeutic options. *Clinical Journal of Women's Health* 2002; 2(3): 135-141. <https://dx.doi.org/10.1053/cjwh.2002.130405>.
19. Hirrlinger B. Postmenopausale Osteoporose: fünf oder zehn Jahre Bisphosphonat-Gabe? *Gynäkologie* 2007; 12(2): 37.
20. Jaffe RB. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *Obstetrical and Gynecological Survey* 2007; 62(8): 526-527. <https://dx.doi.org/10.1097/01.ogx.0000275406.83713.0f>.
21. Johnson BE. A once yearly IV infusion of zoledronic acid prevented fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *Evid Based Med* 2007; 12(5): 145. <https://dx.doi.org/10.1136/ebm.12.5.145>.

22. Kenkre JS. Reassessment of fracture risk in women after 3 years of treatment with zoledronic acid: when is it reasonable to discontinue treatment? *Ann Clin Biochem* 2015; 52(1): 183. <https://dx.doi.org/10.1177/0004563214561853>.
23. Khosla S. Does teriparatide given in combination with menopausal hormone replacement therapy improve bone mineral density? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2(8): 430-431. <https://dx.doi.org/10.1038/ncpendmet0243>.
24. Kraenzlin ME, Meier C. Does continued alendronate therapy improve bone mineral density and reduce fracture risk in postmenopausal women? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3(10): 686-687. <https://dx.doi.org/10.1038/ncpendmet0618>.
25. Liedholm H, Linne AB, McGrath H Jr et al. Alendronate in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1996; 334(11): 733-735. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJM199603143341115>.
26. Lofthouse M. Denosumab improves low BMD in postmenopausal women. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2(5): 249. <https://dx.doi.org/10.1038/ncpuro0449>.
27. Meunier PJ. Oral alendronate increases bone mineral density and reduces vertebral fracture incidence in postmenopausal osteoporosis. *Br J Rheumatol* 1997; 36(Suppl 1): 15-19.
28. Mikhail N, Cope D, Seeman E et al. Alendronate and vertebral fracture risk (multiple letters). *Mayo Clin Proc* 2005; 80(9): 1236-1240. <https://dx.doi.org/10.4065/80.9.1236>.
29. Mosekilde L, Vestergaard P, Langdahl B. Fracture prevention in postmenopausal women. *Clinical Evidence* 2007: 1109.
30. Pecherstorfer M. Osteoporosemedikament mit neuem Wirkmechanismus. *Journal für Mineralstoffwechsel* 2009; 16(3): 152-153.
31. Pietschmann P. 10 Jahre Erfahrung mit Alendronat in der Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen. *Journal für Mineralstoffwechsel* 2007; 14(3): 124-126.
32. Reid IR. Once-yearly zoledronate: an effective preventative therapy for new fractures after hip fracture? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4(6): 308-309. <https://dx.doi.org/10.1038/ncpendmet0813>.
33. Ritzmann P. Senkt Alendronat das Frakturrisiko bei verminderter Knochendichte? Nutzen bei Frauen ohne vorherige Frakturen bleibt ungewiss. *Praxis* 1999; 88(40): 1631-1632.
34. Safra T, Bernstein Molho R, Stephansky I et al. Effect of zoledronic acid on bone loss in postmenopausal women with early breast cancer treated with sequential tamoxifen and letrozole. *J Clin Oncol* 2009; 27(15S Pt I): 30.
35. Sanderson J. Clinical effectiveness of bisphosphonates for prevention of fragility fractures: a systematic review and network meta-analysis. *Value Health* 2015; 18(7): A634. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2015.09.2250>.
36. Schilsky RL. Phase III randomized study of zoledronate, calcium and cholecalciferol (Vitamin D) to prevent bone loss in women with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. *Physician data query (PDQ)* 2001.

37. Steurer J. Romosozumab reduziert das Frakturrisiko bei Frauen mit Osteoporose ausgeprägter als Alendronat allein. *Praxis* 2018; 107(2): 101-102.
<https://dx.doi.org/10.1024/1661-8157/a002866>.
38. Thiebaud D. Latest innovation in the treatment of osteoporosis: SERMs and the role of parathyroid hormone. *J Med Assoc Thai* 2004; 87(Suppl 3): S124-S125.
39. Trapp R. Bisphosphonate: Osteoporosebehandlung in der Postmenopause. *Dtsch Apoth Ztg* 1996; 136(13): 46-47.
40. Walling AD. Effect of alendronate in postmenopausal fractures. *Am Fam Physician* 1997; 55(4): 1420-1421.
41. Wan SL. Review: teriparatide reduces fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *Ann Intern Med* 2012; 157(6): JC3-4.
42. Ziying S, Ping C. Efficacy of bisphosphonates combined with recombinant human parathyroid hormone 1-34 in elderly patients with lumbar or hip joint injury caused by osteoporosis. *Latin American Journal of Pharmacy* 2019; 38(1): 51-56.

Nicht E8

1. Abe Y, Ishikawa H, Fukao A. Higher efficacy of urinary bone resorption marker measurements in assessing response to treatment for osteoporosis in postmenopausal women. *Tohoku J Exp Med* 2008; 214(1): 51-59.
2. Adachi JD, Lyles K, Boonen S et al. Subtrochanteric fractures in bisphosphonate-naive patients: results from the HORIZON-recurrent fracture trial. *Calcif Tissue Int* 2011; 89(6): 427-433. <https://dx.doi.org/10.1007/s00223-011-9543-8>.
3. Adachi JD, Lyles KW, Colon-Emeric CS et al. Zoledronic acid results in better health-related quality of life following hip fracture: the HORIZON-Recurrent Fracture Trial. *Osteoporos Int* 2011; 22(9): 2539-2549. <https://dx.doi.org/10.1007/s00198-010-1514-9>.
4. Akbaba G, Isik S, Ates Tutuncu Y et al. Comparison of alendronate and raloxifene for the management of primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest* 2013; 36(11): 1076-1082. <https://dx.doi.org/10.3275/9095>.
5. Anastasilakis AD, Goulis DG, Polyzos SA et al. Serum osteoprotegerin and RANKL are not specifically altered in women with postmenopausal osteoporosis treated with teriparatide or risedronate: a randomized, controlled trial. *Hormone and Metabolic Research* 2008; 40(4): 281-285. <https://dx.doi.org/10.1055/s-2008-1046787>.
6. Anastasilakis AD, Papapoulos SE, Polyzos SA et al. Zoledronate for the prevention of bone loss in women discontinuing denosumab treatment. a prospective 2-year clinical trial. *Journal of Bone and Mineral Research* 2019; 34(12): 2220-2228. <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.3853>.

7. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Gkiomisi A et al. Comparative effect of zoledronic acid versus denosumab on serum sclerostin and dickkopf-1 levels of naive postmenopausal women with low bone mass: a randomized, head-to-head clinical trial. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013; 98(8): 3206-3212. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2013-1402>.
8. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Gkiomisi A et al. Denosumab versus zoledronic acid in patients previously treated with zoledronic acid. *Osteoporos Int* 2015; 26(10): 2521-2527. <https://dx.doi.org/10.1007/s00198-015-3174-2>.
9. Bala Y, Chapurlat R, Cheung AM et al. Risedronate slows or partly reverses cortical and trabecular microarchitectural deterioration in postmenopausal women. *Journal of Bone and Mineral Research* 2014; 29(2): 380-388. <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.2101>.
10. Bayram M, Soyer C, Kadioglu E et al. Assessment of DNA damage in postmenopausal women under osteoporosis therapy. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology* 2006; 127(2): 227-230.
11. Bhandari M, Jin L, See K et al. Does teriparatide improve femoral neck fracture healing: results from a randomized placebo-controlled trial. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 2016; 474(5): 1234-1244. <https://dx.doi.org/10.1007/s11999-015-4669-z>.
12. Body JJ, Gaich GA, Scheele WH et al. A randomized double-blind trial to compare the efficacy of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002; 87(10): 4528-4535.
13. Boonen S, Marin F, Mellstrom D et al. Safety and efficacy of teriparatide in elderly women with established osteoporosis: bone anabolic therapy from a geriatric perspective. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54(5): 782-789.
14. Boonen S, Orwoll E, Magaziner J et al. Once-yearly zoledronic acid in older men compared with women with recent hip fracture. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59(11): 2084-2090. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03666.x>.
15. Bouxsein ML, Chen P, Glass EV et al. Teriparatide and raloxifene reduce the risk of new adjacent vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: results from two randomized controlled trials. *J Bone Joint Surg Am* 2009; 91(6): 1329-1338. <https://dx.doi.org/10.2106/JBJS.H.01030>.
16. Brandi ML. Is yearly intravenous zoledronic acid comparable to weekly oral alendronate for postmenopausal osteoporosis? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4(1): 20-21. <https://dx.doi.org/10.1038/ncpendmet0673>.
17. Buckwalter JG, Geiger AM, Parsons TD et al. Cognitive effects of short-term use of raloxifene: a randomized clinical trial. *Int J Neurosci* 2007; 117(11): 1579-1590.

18. Cecilia D, Jodar E, Fernandez C et al. Effect of alendronate in elderly patients after low trauma hip fracture repair. *Osteoporos Int* 2009; 20(6): 903-910.
<https://dx.doi.org/10.1007/s00198-008-0767-z>.
19. Chailurkit LO, Jongjaroenprasert W, Rungbunnapun S et al. Effect of alendronate on bone mineral density and bone turnover in Thai postmenopausal osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Metabolism* 2003; 21(6): 421-427.
20. Chen P, Miller PD, Delmas PD et al. Change in lumbar spine BMD and vertebral fracture risk reduction in teriparatide-treated postmenopausal women with osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research* 2006; 21(11): 1785-1790.
21. Chen P, Miller PD, Recker R et al. Increases in BMD correlate with improvements in bone microarchitecture with teriparatide treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research* 2007; 22(8): 1173-1180.
<https://dx.doi.org/10.1359/jbmr.070413>.
22. Chen P, Satterwhite JH, Licata AA et al. Early changes in biochemical markers of bone formation predict BMD response to teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research* 2005; 20(6): 962-970.
23. Chow CC, Chan WB, Li JK et al. Oral alendronate increases bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003; 88(2): 581-587.
24. Colon-Emeric C, Nordsletten L, Olson S et al. Association between timing of zoledronic acid infusion and hip fracture healing. *Osteoporos Int* 2011; 22(8): 2329-2336.
<https://dx.doi.org/10.1007/s00198-010-1473-1>.
25. Colon-Emeric CS, Caminis J, Suh TT et al. The HORIZON Recurrent Fracture Trial: design of a clinical trial in the prevention of subsequent fractures after low trauma hip fracture repair. *Current Medical Research and Opinion* 2004; 20(6): 903-910.
26. Colon-Emeric CS, Lyles KW, Su G et al. Clinical risk factors for recurrent fracture after hip fracture: a prospective study. *Calcif Tissue Int* 2011; 88(5): 425-431.
<https://dx.doi.org/10.1007/s00223-011-9474-4>.
27. Colon-Emeric CS, Mesenbrink P, Lyles KW et al. Potential mediators of the mortality reduction with zoledronic acid after hip fracture. *Journal of Bone and Mineral Research* 2010; 25(1): 91-97. <https://dx.doi.org/10.1359/jbmr.090704>.
28. Cosman F, Dawson-Hughes B, Wan X et al. Changes in vitamin D metabolites during teriparatide treatment. *Bone* 2012; 50(6): 1368-1371.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2012.02.635>.
29. Cosman F, Nieves J, Zion M et al. Daily and cyclic parathyroid hormone in women receiving alendronate. *N Engl J Med* 2005; 353(6): 566-575.

30. Cosman F, Nieves JW, Zion M et al. Retreatment with teriparatide one year after the first teriparatide course in patients on continued long-term alendronate. *Journal of Bone and Mineral Research* 2009; 24(6): 1110-1115. <https://dx.doi.org/10.1359/jbmr.081250>.
31. Crans GG, Silverman SL, Genant HK et al. Association of severe vertebral fractures with reduced quality of life: reduction in the incidence of severe vertebral fractures by teriparatide. *Arthritis and Rheumatism* 2004; 50(12): 4028-4034.
32. Daddona PE, Matriano JA, Mandema J et al. Parathyroid hormone (1-34)-coated microneedle patch system: clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics for treatment of osteoporosis. *Pharm Res* 2011; 28(1): 159-165. <https://dx.doi.org/10.1007/s11095-010-0192-9>.
33. Davas I, Altintas A, Yoldemir T et al. Effect of daily hormone therapy and alendronate use on bone mineral density in postmenopausal women. *Fertility and Sterility* 2003; 80(3): 536-540.
34. Dawson-Hughes B, Chen P, Krege JH. Response to teriparatide in patients with baseline 25-hydroxyvitamin D insufficiency or sufficiency. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007; 92(12): 4630-4636.
35. Delmas PD, Licata AA, Reginster JY et al. Fracture risk reduction during treatment with teriparatide is independent of pretreatment bone turnover. *Bone* 2006; 39(2): 237-243.
36. Dempster DW, Roschger P, Misof BM et al. Differential effects of teriparatide and zoledronic acid on bone mineralization density distribution at 6 and 24 months in the SHOTZ Study. *Journal of Bone and Mineral Research* 2016; 31(8): 1527-1535. <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.2825>.
37. Dempster DW, Zhou H, Recker RR et al. Skeletal histomorphometry in subjects on teriparatide or zoledronic acid therapy (SHOTZ) study: a randomized controlled trial. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2012; 97(8): 2799-2808. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2012-1262>.
38. Dempster DW, Zhou H, Recker RR et al. A longitudinal study of skeletal histomorphometry at 6 and 24 months across four bone envelopes in postmenopausal women with osteoporosis receiving teriparatide or zoledronic acid in the SHOTZ Trial. *Journal of Bone and Mineral Research* 2016; 31(7): 1429-1439. <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.2804>.
39. Dempster DW, Zhou H, Recker RR et al. Differential effects of teriparatide and denosumab on intact PTH and bone formation indices: AVA Osteoporosis Study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2016; 101(4): 1353-1363. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2015-4181>.
40. Dempster DW, Zhou H, Ruff VA et al. Longitudinal effects of teriparatide or zoledronic acid on bone modeling- and remodeling-based formation in the SHOTZ Study. *Journal of Bone and Mineral Research* 2018; 33(4): 627-633. <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.3350>.

41. Dobnig H, Hofbauer LC, Viereck V et al. Changes in the RANK ligand/osteoprotegerin system are correlated to changes in bone mineral density in bisphosphonate-treated osteoporotic patients. *Osteoporos Int* 2006; 17(5): 693-703.
42. Dobnig H, Sipos A, Jiang Y et al. Early changes in biochemical markers of bone formation correlate with improvements in bone structure during teriparatide therapy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005; 90(7): 3970-3977.
43. Dursun N, Dursun E, Yalcin S. Comparison of alendronate, calcitonin and calcium treatments in postmenopausal osteoporosis. *Int J Clin Pract* 2001; 55(8): 505-509.
44. Eastell R, Nagase S, Ohyama M et al. Safety and efficacy of the cathepsin K inhibitor ONO-5334 in postmenopausal osteoporosis: the OCEAN study. *Journal of Bone and Mineral Research* 2011; 26(6): 1303-1312. <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.341>.
45. Eastell R, Nagase S, Small M et al. Effect of ONO-5334 on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the OCEAN study. *Journal of Bone and Mineral Research* 2014; 29(2): 458-466. <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.2047>.
46. El Kilani NS, Hazzaa HH, Hemoud HES et al. Clinical and radiographic assessment of single or combined treatment with lepidium sativum and alendronate of non-surgically treated chronic periodontitis in postmenopausal osteoporotic women. *J Int Acad Periodontol* 2019; 21(1): 20-28.
47. Engelke K, Fuerst T, Dasic G et al. Regional distribution of spine and hip QCT BMD responses after one year of once-monthly ibandronate in postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2010; 46(6): 1626-1632. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2010.03.003>.
48. Engelke K, Nagase S, Fuerst T et al. The effect of the cathepsin K inhibitor ONO-5334 on trabecular and cortical bone in postmenopausal osteoporosis: the OCEAN study. *Journal of Bone and Mineral Research* 2014; 29(3): 629-638. <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.2080>.
49. Erenus M, Gürler A, Binöz S. Effect of adding alendronate to hormone replacement therapy on bone mineral density in established postmenopausal osteoporosis. *Marmara Medical Journal* 2000; 13(4): 196-200.
50. Eriksen EF, Lyles KW, Colon-Emeric CS et al. Antifracture efficacy and reduction of mortality in relation to timing of the first dose of zoledronic acid after hip fracture. *Journal of Bone and Mineral Research* 2009; 24(7): 1308-1313. <https://dx.doi.org/10.1359/jbmr.090209>.
51. Flodin L, Saaf M, Cederholm T et al. Additive effects of nutritional supplementation, together with bisphosphonates, on bone mineral density after hip fracture: a 12-month randomized controlled study. *Clin Interv Aging* 2014; 9: 1043-1050. <https://dx.doi.org/10.2147/CIA.S63987>.
52. Fujita T, Inoue T, Morii H et al. Effect of an intermittent weekly dose of human parathyroid hormone (1-34) on osteoporosis: a randomized double-masked prospective study using three dose levels. *Osteoporos Int* 1999; 9(4): 296-306.

53. Gallagher JC, Genant HK, Crans GG et al. Teriparatide reduces the fracture risk associated with increasing number and severity of osteoporotic fractures. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005; 90(3): 1583-1587.
54. Gallagher JC, Rosen CJ, Chen P et al. Response rate of bone mineral density to teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone* 2006; 39(6): 1268-1275.
55. Genant HK, Halse J, Briney WG et al. The effects of teriparatide on the incidence of back pain in postmenopausal women with osteoporosis. *Current Medical Research and Opinion* 2005; 21(7): 1027-1034.
56. Genant HK, Siris E, Crans GG et al. Reduction in vertebral fracture risk in teriparatide-treated postmenopausal women as assessed by spinal deformity index. *Bone* 2005; 37(2): 170-174.
57. Giusti A, Barone A, Pioli G et al. Alendronate and indapamide alone or in combination in the management of hypercalciuria associated with osteoporosis: a randomized controlled trial of two drugs and three treatments. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(5): 1472-1477.
<https://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfn690>.
58. Gonnelli S, Martini G, Caffarelli C et al. Teriparatide's effects on quantitative ultrasound parameters and bone density in women with established osteoporosis. *Osteoporos Int* 2006; 17(10): 1524-1531.
59. Henriksen K, Andersen JR, Riis BJ et al. Evaluation of the efficacy, safety and pharmacokinetic profile of oral recombinant human parathyroid hormone [rhPTH(1-31)NH(2)] in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone* 2013; 53(1): 160-166.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2012.11.045>.
60. Ho AY, Kung AW. Efficacy and tolerability of alendronate once weekly in Asian postmenopausal osteoporotic women. *Ann Pharmacother* 2005; 39(9): 1428-1433.
61. Ide M, Yamada K, Kaneko K et al. Combined teriparatide and denosumab therapy accelerates spinal fusion following posterior lumbar interbody fusion. *Orthop Traumatol Surg Res* 2018; 104(7): 1043-1048. <https://dx.doi.org/10.1016/j.otsr.2018.07.015>.
62. Ilter E, Karalok H, Tufekci EC et al. Efficacy and acceptability of risedronate 5 mg daily compared with 35 mg once weekly for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Climacteric* 2006; 9(2): 129-134.
63. Ingle BM, Machado AB, Pereda CA et al. Monitoring alendronate and estradiol therapy with quantitative ultrasound and bone mineral density. *J Clin Densitom* 2005; 8(3): 278-286.
64. Ishtiaq S, Edwards S, Sankaralingam A et al. The effect of nitrogen containing bisphosphonates, zoledronate and alendronate, on the production of pro-angiogenic factors by osteoblastic cells. *Cytokine* 2015; 71(2): 154-160.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2014.10.025>.

65. Iwamoto J, Okano H, Furuya T et al. Patient preference for monthly bisphosphonate versus weekly bisphosphonate in a cluster-randomized, open-label, crossover trial: Minodroate Alendronate/Risedronate Trial in Osteoporosis (MARTO). *Journal of Bone and Mineral Metabolism* 2016; 34(2): 201-208. <https://dx.doi.org/10.1007/s00774-015-0653-7>.
66. Jepsen DB, Ryg J, Hansen S et al. The combined effect of Parathyroid hormone (1-34) and whole-body Vibration exercise in the treatment of postmenopausal Osteoporosis (PaVOS study): a randomized controlled trial. *Osteoporos Int* 2019; 30(9): 1827-1836. <https://dx.doi.org/10.1007/s00198-019-05029-z>.
67. Jiang Y, Zhao JJ, Mitlak BH et al. Recombinant human parathyroid hormone (1-34) [teriparatide] improves both cortical and cancellous bone structure. *Journal of Bone and Mineral Research* 2003; 18(11): 1932-1941.
68. Johansson T. PTH 1-34 (teriparatide) may not improve healing in proximal humerus fractures: a randomized, controlled study of 40 patients. *Acta Orthop* 2016; 87(1): 79-82. <https://dx.doi.org/10.3109/17453674.2015.1073050>.
69. Karadag-Saygi E, Akyuz G, Bizargity P et al. The effect of risedronate treatment on serum osteoprotegerin and bone marker levels in postmenopausal women with osteoporosis. *Gynecol Endocrinol* 2011; 27(12): 1033-1036. <https://dx.doi.org/10.3109/09513590.2011.579657>.
70. Karimi Fard M, Aminorroaya A, Kachuei A et al. Alendronate improves fasting plasma glucose and insulin sensitivity, and decreases insulin resistance in prediabetic osteopenic postmenopausal women: a randomized triple-blind clinical trial. *J Diabetes Investig* 2019; 10(3): 731-737. <https://dx.doi.org/10.1111/jdi.12944>.
71. Kasukawa Y, Miyakoshi N, Ebina T et al. Effects of risedronate alone or combined with vitamin K2 on serum undercarboxylated osteocalcin and osteocalcin levels in postmenopausal osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Metabolism* 2014; 32(3): 290-297. <https://dx.doi.org/10.1007/s00774-013-0490-5>.
72. Keaveny TM, Crittenden DB, Bolognese MA et al. Greater gains in spine and hip strength for romosozumab compared with teriparatide in postmenopausal women with low bone mass. *Journal of Bone and Mineral Research* 2017; 32(9): 1956-1962. <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.3176>.
73. Keaveny TM, Donley DW, Hoffmann PF et al. Effects of teriparatide and alendronate on vertebral strength as assessed by finite element modeling of QCT scans in women with osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research* 2007; 22(1): 149-157.
74. Keaveny TM, McClung MR, Wan X et al. Femoral strength in osteoporotic women treated with teriparatide or alendronate. *Bone* 2012; 50(1): 165-170. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2011.10.002>.

75. Kendler DL, Bessette L, Hill CD et al. Preference and satisfaction with a 6-month subcutaneous injection versus a weekly tablet for treatment of low bone mass. *Osteoporos Int* 2010; 21(5): 837-846. <https://dx.doi.org/10.1007/s00198-009-1023-x>.
76. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *Journal of Bone and Mineral Research* 2010; 25(1): 72-81. <https://dx.doi.org/10.1359/jbmr.090716>.
77. Khanizadeh F, Rahmani A, Asadollahi K et al. Combination therapy of curcumin and alendronate modulates bone turnover markers and enhances bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Endocrinol Metab* 2018; 62(4): 438-445. <https://dx.doi.org/10.20945/2359-3997000000060>.
78. Koh JM, Chung DJ, Chung YS et al. Assessment of denosumab in Korean postmenopausal women with osteoporosis: randomized, double-blind, placebo-controlled trial with open-label extension. *Yonsei Med J* 2016; 57(4): 905-914. <https://dx.doi.org/10.3349/ymj.2016.57.4.905>.
79. Kosus A, Capar M, Kosus N. Cyclical alendronate treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *International journal of gynaecology and obstetrics* 2005; 91(2): 182-184. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2005.06.026>.
80. Krege JH, Wan X. Teriparatide and the risk of nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2012; 50(1): 161-164. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2011.10.018>.
81. Krockner D, Ullrich H, Buttgerit F et al. Einfluss der adjuvanten Schmerztherapie in der Behandlung der postmenopausalen Osteoporose auf die Lebensqualität. *Orthopade* 2008; 37(5): 435-439. <https://dx.doi.org/10.1007/s00132-008-1259-8>.
82. Kung AW, Yeung SS, Chu LW. The efficacy and tolerability of alendronate in postmenopausal osteoporotic Chinese women: a randomized placebo-controlled study. *Calcif Tissue Int* 2000; 67(4): 286-290.
83. 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(10102): 1585-1594. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31613-6](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31613-6).
84. Lanza F, Sahba B, Schwartz H et al. The upper GI safety and tolerability of oral alendronate at a dose of 70 milligrams once weekly: a placebo-controlled endoscopy study. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(1): 58-64. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2002.05446.x>.
85. Lau EM, Woo J, Chan YH et al. Alendronate prevents bone loss in Chinese women with osteoporosis. *Bone* 2000; 27(5): 677-680.

86. Leder BZ, O'Dea LS, Zanchetta JR et al. Effects of abaloparatide, a human parathyroid hormone-related peptide analog, on bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015; 100(2): 697-706. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2014-3718>.
87. Leung JY, Ho AY, Ip TP et al. The efficacy and tolerability of risedronate on bone mineral density and bone turnover markers in osteoporotic Chinese women: a randomized placebo-controlled study. *Bone* 2005; 36(2): 358-364.
88. Lewiecki EM, Keaveny TM, Kopperdahl DL et al. Once-monthly oral ibandronate improves biomechanical determinants of bone strength in women with postmenopausal osteoporosis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009; 94(1): 171-180. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2008-1807>.
89. Li H, Li C, Yi X et al. Effects of sodium alendronate on osteoporosis and apoptosis-related factors Cyt C, Apaf-1 and caspase-9. *Biomed Res (Aligarh)* 2018; 29(3): 416-420.
90. Li M, Zhang ZL, Liao EY et al. Effect of low-dose alendronate treatment on bone mineral density and bone turnover markers in Chinese postmenopausal women with osteopenia and osteoporosis. *Menopause* 2013; 20(1): 72-78. <https://dx.doi.org/10.1097/gme.0b013e31825fe2e8>.
91. Li Y, Zhao WB, Wang DL et al. Treatment of osteoporotic intertrochanteric fractures by zoledronic acid injection combined with proximal femoral nail anti-rotation. *Chin J Traumatol* 2016; 19(5): 259-263. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cjtee.2016.07.001>.
92. Liao EY, Zhang ZL, Xia WB et al. Calcifediol (25-hydroxyvitamin D) improvement and calcium-phosphate metabolism of alendronate sodium/vitamin D3 combination in Chinese women with postmenopausal osteoporosis: a post hoc efficacy analysis and safety reappraisal. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2018; 19(1): 210. <https://dx.doi.org/10.1186/s12891-018-2090-y>.
93. Liao EY, Zhang ZL, Xia WB et al. Clinical characteristics associated with bone mineral density improvement after 1-year alendronate/vitamin d3 or calcitriol treatment: exploratory results from a phase 3, randomized, controlled trial on postmenopausal osteoporotic women in China. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97(31): e11694. <https://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000011694>.
94. Lindsay R, Cosman F, Lobo RA et al. Addition of alendronate to ongoing hormone replacement therapy in the treatment of osteoporosis: a randomized, controlled clinical trial. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999; 84(9): 3076-3081.
95. Lindsay R, Miller P, Pohl G et al. Relationship between duration of teriparatide therapy and clinical outcomes in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2009; 20(6): 943-948. <https://dx.doi.org/10.1007/s00198-008-0766-0>.

96. Lindsay R, Scheele WH, Neer R et al. Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Intern Med* 2004; 164(18): 2024-2030. <https://dx.doi.org/10.1001/archinte.164.18.2024>.
97. Liu B, Gan F, Ge Y et al. Clinical efficacy analysis of percutaneous kyphoplasty combined with zoledronic acid in the treatment and prevention of osteoporotic vertebral compression fractures. *J Invest Surg* 2018; 31(5): 425-430. <https://dx.doi.org/10.1080/08941939.2017.1339151>.
98. Liu GP, Kang B, Zeng H. Effect of alendronate on bone mineral density of middle-aged and elderly patients with osteoporosis. *Chinese Journal of Clinical Rehabilitation* 2005; 9(39): 186-187.
99. Liu HF, Yang L, He HC et al. Pulsed electromagnetic fields on postmenopausal osteoporosis in Southwest China: a randomized, active-controlled clinical trial. *Bioelectromagnetics* 2013; 34(4): 323-332. <https://dx.doi.org/10.1002/bem.21770>.
100. Lu C, Chen Y, Zhang B et al. Response to teriparatide in Chinese patients with established osteoporosis: osteocalcin and lumbar spine bone-mineral density changes from teriparatide Phase III study. *Clin Interv Aging* 2017; 12: 1717-1723. <https://dx.doi.org/10.2147/CIA.S140900>.
101. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007; 357(18): 1799-1809. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa074941>.
102. Ma YL, Marin F, Stepan J et al. Comparative effects of teriparatide and strontium ranelate in the periosteum of iliac crest biopsies in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone* 2011; 48(5): 972-978. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2011.01.012>.
103. Ma YL, Zeng Q, Donley DW et al. Teriparatide increases bone formation in modeling and remodeling osteons and enhances IGF-II immunoreactivity in postmenopausal women with osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research* 2006; 21(6): 855-864.
104. Magaziner JS, Orwig DL, Lyles KW et al. Subgroup variations in bone mineral density response to zoledronic acid after hip fracture. *Journal of Bone and Mineral Research* 2014; 29(12): 2545-2551. <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.2283>.
105. Malavolta N, Zanardi M, Veronesi M et al. Calcitriol and alendronate combination treatment in menopausal women with low bone mass. *Int J Tissue React* 1999; 21(2): 51-59.
106. Malouf-Sierra J, Tarantino U, Garcia-Hernandez PA et al. Effect of teriparatide or risedronate in elderly patients with a recent pertrochanteric hip fracture: final results of a 78-week randomized clinical trial. *Journal of Bone and Mineral Research* 2017; 32(5): 1040-1051. <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.3067>.

107. McCloskey EV, Fitzpatrick LA, Hu MY et al. Effect of abaloparatide on vertebral, nonvertebral, major osteoporotic, and clinical fractures in a subset of postmenopausal women at increased risk of fracture by FRAX probability. *Arch Osteoporos* 2019; 14(1): 15.
<https://dx.doi.org/10.1007/s11657-019-0564-7>.
108. McClung M, Recker R, Miller P et al. Intravenous zoledronic acid 5 mg in the treatment of postmenopausal women with low bone density previously treated with alendronate. *Bone* 2007; 41(1): 122-128.
109. McClung MR, Grauer A, Boonen S et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2014; 370(5): 412-420.
<https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1305224>.
110. Miller PD, Bilezikian JP, Diaz-Curiel M et al. Occurrence of hypercalciuria in patients with osteoporosis treated with teriparatide. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007; 92(9): 3535-3541.
111. Miller PD, Hattersley G, Lau E et al. Bone mineral density response rates are greater in patients treated with abaloparatide compared with those treated with placebo or teriparatide: results from the ACTIVE phase 3 trial. *Bone* 2019; 120: 137-140.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2018.10.015>.
112. 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://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.11136>.
113. Miller PD, Pannacciulli N, Brown JP et al. Denosumab or zoledronic acid in postmenopausal women with osteoporosis previously treated with oral bisphosphonates. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2016; 101(8): 3163-3170.
<https://dx.doi.org/10.1210/jc.2016-1801>.
114. Miller PD, Schwartz EN, Chen P et al. Teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis and mild or moderate renal impairment. *Osteoporos Int* 2007; 18(1): 59-68.
115. Miller PD, Shergy WJ, Body JJ et al. Longterm reduction of back pain risk in women with osteoporosis treated with teriparatide compared with alendronate. *J Rheumatol* 2005; 32(8): 1556-1562.
116. Miller PD, Woodson G, Licata AA et al. Rechallenge of patients who had discontinued alendronate therapy because of upper gastrointestinal symptoms. *Clin Ther* 2000; 22(12): 1433-1442.
117. Min YK, Lee DY, Choi SJ et al. Effects of adding alendronate to ongoing hormone therapy on bone mineral density in postmenopausal Korean women: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Menopause* 2013; 20(7): 761-766.
<https://dx.doi.org/10.1097/GME.0b013e31827b24af>.

118. Mok CC, Ho LY, Ma KM. Switching of oral bisphosphonates to denosumab in chronic glucocorticoid users: a 12-month randomized controlled trial. *Bone* 2015; 75: 222-228. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2015.03.002>.
119. Muschitz C, Kocijan R, Fahrleitner-Pammer A et al. Antiresorptives overlapping ongoing teriparatide treatment result in additional increases in bone mineral density. *Journal of Bone and Mineral Research* 2013; 28(1): 196-205. <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.1716>.
120. Muschitz C, Kocijan R, Fahrleitner-Pammer A et al. Overlapping and continued alendronate or raloxifene administration in patients on teriparatide: effects on areal and volumetric bone mineral density: the CONFORS Study. *Journal of Bone and Mineral Research* 2014; 29(8): 1777-1785. <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.2216>.
121. Nagahama K, Kanayama M, Togawa D et al. Does alendronate disturb the healing process of posterior lumbar interbody fusion? A prospective randomized trial. *J Neurosurg Spine* 2011; 14(4): 500-507. <https://dx.doi.org/10.3171/2010.11.SPINE10245>.
122. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344(19): 1434-1441.
123. Oglesby AK, Minshall ME, Shen W et al. The impact of incident vertebral and non-vertebral fragility fractures on health-related quality of life in established postmenopausal osteoporosis: results from the teriparatide randomized, placebo-controlled trial in postmenopausal women. *J Rheumatol* 2003; 30(7): 1579-1583.
124. Oliveira LG, Eis SR, Neto HM et al. Use of risedronate for consolidation and callus formation in Colles fractures in postmenopausal women: SOLID study. *Rev Bras Ortop* 2015; 50(3): 274-282. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rboe.2015.04.004>.
125. Palacios S, Agodoa I, Bonnick S et al. Treatment satisfaction in postmenopausal women suboptimally adherent to bisphosphonates who transitioned to denosumab compared with risedronate or ibandronate. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015; 100(3): E487-E492. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2014-3594>.
126. Palomba S, Orio F Jr, Manguso F et al. Efficacy of risedronate administration in osteoporotic postmenopausal women affected by inflammatory bowel disease. *Osteoporos Int* 2005; 16(9): 1141-1149.
127. Panico A, Lupoli GA, Marciello F et al. Teriparatide vs. alendronate as a treatment for osteoporosis: changes in biochemical markers of bone turnover, BMD and quality of life. *Med Sci Monit* 2011; 17(8): CR442-CR448.
128. Paschalis EP, Glass EV, Donley DW et al. Bone mineral and collagen quality in iliac crest biopsies of patients given teriparatide: new results from the fracture prevention trial. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005; 90(8): 4644-4649.

129. Patel DV, Bolland M, Nisa Z et al. Incidence of ocular side effects with intravenous zoledronate: secondary analysis of a randomized controlled trial. *Osteoporos Int* 2015; 26(2): 499-503. <https://dx.doi.org/10.1007/s00198-014-2872-5>.
130. Prieto-Alhambra D, Judge A, Arden NK et al. Fracture prevention in patients with cognitive impairment presenting with a hip fracture: secondary analysis of data from the HORIZON Recurrent Fracture Trial. *Osteoporos Int* 2014; 25(1): 77-83. <https://dx.doi.org/10.1007/s00198-013-2420-8>.
131. Ralston SH, Binkley N, Boonen S et al. Randomized trial of alendronate plus vitamin D3 versus standard care in osteoporotic postmenopausal women with vitamin D insufficiency. *Calcif Tissue Int* 2011; 88(6): 485-494. <https://dx.doi.org/10.1007/s00223-011-9482-4>.
132. Recker RR, Ish-Shalom S, Marin F et al. Response to comparison of teriparatide and strontium ranelate in postmenopausal women with osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research* 2009; 24(12): 2067-2068. <https://dx.doi.org/10.1359/jbmr.090904>.
133. Reid IR, Brown JP, Burckhardt P et al. Intermittent intravenous zoledronic acid increased bone mineral density in postmenopausal women. *Evidence-based Obstetrics and Gynecology* 2002; 4(4): 209-210. <https://dx.doi.org/10.1054/ebog.2002.0084>.
134. Roh YH, Noh JH, Gong HS et al. Comparative adherence to weekly oral and quarterly intravenous bisphosphonates among patients with limited health literacy who sustained distal radius fractures. *Journal of Bone and Mineral Metabolism* 2018; 36(5): 589-595. <https://dx.doi.org/10.1007/s00774-017-0867-y>.
135. Roux C, Binkley N, Boonen S et al. Vitamin D status and bone mineral density changes during alendronate treatment in postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2014; 94(2): 153-157. <https://dx.doi.org/10.1007/s00223-013-9763-1>.
136. Roux C, Hofbauer LC, Ho PR et al. Denosumab compared with risedronate in postmenopausal women suboptimally adherent to alendronate therapy: efficacy and safety results from a randomized open-label study. *Bone* 2014; 58: 48-54. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2013.10.006>.
137. Sambrook PN, Geusens P, Ribot C et al. Alendronate produces greater effects than raloxifene on bone density and bone turnover in postmenopausal women with low bone density: results of EFFECT (Efficacy of FOSAMAX versus EVISTA Comparison Trial) International. *J Intern Med* 2004; 255(4): 503-511.
138. Satterwhite J, Heathman M, Miller PD et al. Pharmacokinetics of teriparatide (rhPTH[1-34]) and calcium pharmacodynamics in postmenopausal women with osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2010; 87(6): 485-492. <https://dx.doi.org/10.1007/s00223-010-9424-6>.
139. Sawada K, Morishige K, Nishio Y et al. Peripheral quantitative computed tomography is useful to monitor response to alendronate therapy in postmenopausal women. *Journal of Bone and Mineral Metabolism* 2009; 27(2): 175-181. <https://dx.doi.org/10.1007/s00774-008-0025-7>.

140. Shane E, Addesso V, Namerow PB et al. Alendronate versus calcitriol for the prevention of bone loss after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 2004; 350(8): 767-776.
141. Shi ZY, Zhang XG, Li CW et al. Effect of Traditional Chinese Medicine product, QiangGuYin, on bone mineral density and bone turnover in Chinese postmenopausal osteoporosis. *Evid Based Complement Alternat Med* 2017; 2017: 6062707. <https://dx.doi.org/10.1155/2017/6062707>.
142. Shigenobu K, Hashimoto T, Kanayama M et al. The efficacy of osteoporotic treatment in patients with new spinal vertebral compression fracture pain, ADL, QOL, bone metabolism and fracture-healing: in comparison with weekly teriparatide with bisphosphonate. *Bone Rep* 2019; 11: 100217. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bonr.2019.100217>.
143. Shilbayeh S, S-Zumeili A, Hilow HM. The efficacy and safety of Calidron tablets for management of osteoporosis in Jordanian women: a randomised clinical trial. *Saudi Pharm J* 2004; 12(2-3): 86-95.
144. Shin K, Park SH, Park W et al. Monthly oral ibandronate reduces bone loss in Korean women with rheumatoid arthritis and osteopenia receiving long-term glucocorticoids: a 48-week double-blinded randomized placebo-controlled investigator-initiated trial. *Clin Ther* 2017; 39(2): 268-278.e2. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.01.008>.
145. Shiraki M, Kushida K, Fukunaga M et al. A placebo-controlled, single-blind study to determine the appropriate alendronate dosage in postmenopausal Japanese patients with osteoporosis. *Endocr J* 1998; 45(2): 191-201.
146. Shiraki M, Tanaka S, Suzuki H et al. Safety, pharmacokinetics, and changes in bone metabolism associated with zoledronic acid treatment in Japanese patients with primary osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Metabolism* 2017; 35(6): 675-684. <https://dx.doi.org/10.1007/s00774-016-0806-3>.
147. Silverman SL, Nasser K, Nattrass S et al. Impact of bone turnover markers and/or educational information on persistence to oral bisphosphonate therapy: a community setting-based trial. *Osteoporos Int* 2012; 23(3): 1069-1074. <https://dx.doi.org/10.1007/s00198-011-1721-z>.
148. Silverman SL, Piziak VK, Chen P et al. Relationship of health related quality of life to prevalent and new or worsening back pain in postmenopausal women with osteoporosis. *J Rheumatol* 2005; 32(12): 2405-2409.
149. Smith BJ, Laslett LL, Pile KD et al. Randomized controlled trial of alendronate in airways disease and low bone mineral density. *Chron Respir Dis* 2004; 1(3): 131-137.
150. Takada J, Dinavahi R, Miyauchi A et al. Relationship between P1NP, a biochemical marker of bone turnover, and bone mineral density in patients transitioned from alendronate to romosozumab or teriparatide: a post hoc analysis of the STRUCTURE trial. *Journal of Bone and Mineral Metabolism* 2020; 38(3): 310-315. <https://dx.doi.org/10.1007/s00774-019-01057-1>.

151. Tang Y, Xia H, Kang L et al. Effects of intermittent parathyroid hormone 1–34 administration on circulating mesenchymal stem cells in postmenopausal osteoporotic women. *Med Sci Monit* 2019; 25: 259-268. <https://dx.doi.org/10.12659/msm.913752>.
152. Tanriverdi HA, Barut A, Sarikaya S. Statins have additive effects to vertebral bone mineral density in combination with risedronate in hypercholesterolemic postmenopausal women. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology* 2005; 120(1): 63-68.
153. Tiras MB, Noyan V, Yildiz A et al. Effects of alendronate and hormone replacement therapy, alone or in combination, on bone mass in postmenopausal women with osteoporosis: a prospective, randomized study. *Hum Reprod* 2000; 15(10): 2087-2092. <https://dx.doi.org/10.1093/humrep/15.10.2087>.
154. Tsai JN, Zhu Y, Foley K et al. Comparative resistance to teriparatide-induced bone resorption with denosumab or alendronate. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015; 100(7): 2718-2723. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2015-1541>.
155. Uusi-Rasi K, Semanick LM, Zanchetta JR et al. Effects of teriparatide [rhPTH (1-34)] treatment on structural geometry of the proximal femur in elderly osteoporotic women. *Bone* 2005; 36(6): 948-958. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2005.03.003>.
156. Valimaki MJ, Tahtela R. Serum tartrate-resistant acid phosphatase 5b or amino-terminal propeptide of type I procollagen for monitoring bisphosphonate therapy in postmenopausal osteoporosis? *Clin Chem* 2005; 51(12): 2382-2385. <https://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2005.055749>.
157. Wan X, Zhao Y, Burge R et al. Actions of osteoporosis treatments on bone histomorphometric remodeling: a two-fold principal component analysis. *Osteoporos Int* 2013; 24(12): 3011-3019. <https://dx.doi.org/10.1007/s00198-013-2414-6>.
158. Wark JD, Bensen W, Recknor C et al. Treatment with acetaminophen/paracetamol or ibuprofen alleviates post-dose symptoms related to intravenous infusion with zoledronic acid 5 mg. *Osteoporos Int* 2012; 23(2): 503-512. <https://dx.doi.org/10.1007/s00198-011-1563-8>.
159. Watts NB, Hattersley G, Fitzpatrick LA et al. Abaloparatide effect on forearm bone mineral density and wrist fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2019; 30(6): 1187-1194. <https://dx.doi.org/10.1007/s00198-019-04890-2>.
160. Watts NB, Miller PD, Kohlmeier LA et al. Vertebral fracture risk is reduced in women who lose femoral neck BMD with teriparatide treatment. *Journal of Bone and Mineral Research* 2009; 24(6): 1125-1131. <https://dx.doi.org/10.1359/jbmr.081256>.
161. Wermers RA, Recknor CP, Cosman F et al. Effects of teriparatide on serum calcium in postmenopausal women with osteoporosis previously treated with raloxifene or alendronate. *Osteoporos Int* 2008; 19(7): 1055-1065. <https://dx.doi.org/10.1007/s00198-007-0557-z>.

162. Yan Y, Wang W, Zhu H et al. The efficacy and tolerability of once-weekly alendronate 70 mg on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal Chinese women with osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Metabolism* 2009; 27(4): 471-478. <https://dx.doi.org/10.1007/s00774-009-0057-7>.
163. Yang L, Yang M. Early initiation of zoledronic acid does not impact bone healing or clinical outcomes of hallux valgus orthomorphia. *J Int Med Res* 2018; 46(8): 3251-3261. <https://dx.doi.org/10.1177/0300060518760128>.
164. Yang TS, Tsan SH, Chen CR et al. Effects of alendronate on bone turnover markers in early postmenopausal women. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih (Taipei)* 1998; 61(10): 568-576.
165. Yang Y, Luo X, Xie X et al. Influences of teriparatide administration on marrow fat content in postmenopausal osteopenic women using MR spectroscopy. *Climacteric* 2016; 19(3): 285-291. <https://dx.doi.org/10.3109/13697137.2015.1126576>.
166. Yang Y, Luo X, Yan F et al. Effect of zoledronic acid on vertebral marrow adiposity in postmenopausal osteoporosis assessed by MR spectroscopy. *Skeletal Radiol* 2015; 44(10): 1499-1505. <https://dx.doi.org/10.1007/s00256-015-2200-y>.
167. Yanik B, Bavbek N, Yanik T et al. The effect of alendronate, risedronate, and raloxifene on renal functions, based on the Cockcroft and Gault method, in postmenopausal women. *Ren Fail* 2007; 29(4): 471-476. <https://dx.doi.org/10.1080/08860220701260776>.
168. Yen ML, Yen BL, Jang MH et al. Effects of alendronate on osteopenic postmenopausal Chinese women. *Bone* 2000; 27(5): 681-685. [https://dx.doi.org/10.1016/s8756-3282\(00\)00384-7](https://dx.doi.org/10.1016/s8756-3282(00)00384-7).
169. Ylikorkala O, Evio S, Valimaki M et al. Effects of hormone therapy and alendronate on C-reactive protein, E-selectin, and sex hormone-binding globulin in osteoporotic women. *Fertility and Sterility* 2003; 80(3): 541-545. [https://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282\(03\)00753-2](https://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282(03)00753-2).
170. Yoon BK, Lee DY, Park MC et al. Effects of combination therapy of alendronate and hormonal therapy on bone mineral density in postmenopausal Korean women: multicenter, randomized controlled clinical trial. *J Korean Med Sci* 2017; 32(6): 992-998. <https://dx.doi.org/10.3346/jkms.2017.32.6.992>.
171. Yoshioka T, Okimoto N, Okamoto K et al. A comparative study of the effects of daily minodronate and weekly alendronate on upper gastrointestinal symptoms, bone resorption, and back pain in postmenopausal osteoporosis patients. *Journal of Bone and Mineral Metabolism* 2013; 31(2): 153-160. <https://dx.doi.org/10.1007/s00774-012-0393-x>.
172. Zanchetta JR, Bogado CE, Ferretti JL et al. Effects of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] on cortical bone in postmenopausal women with osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research* 2003; 18(3): 539-543. <https://dx.doi.org/10.1359/jbmr.2003.18.3.539>.

173. Zebaze RM, Libanati C, Austin M et al. Differing effects of denosumab and alendronate on cortical and trabecular bone. *Bone* 2014; 59: 173-179.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2013.11.016>.

174. Zhang L, Li L, Yang M et al. The rhPTH treatment elevates plasma secreted protein acidic and rich in cysteine levels in patients with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2013; 24(3):

1107-1112. <https://dx.doi.org/10.1007/s00198-012-1956-3>.

175. Zhang W, Zhu C, Yan G et al. The effects of atorvastatin as an adjuvant for osteoporosis on bone metabolism and pain in elderly patients with osteoporosis. *Int J Clin Exp Med* 2019; 12(6): IJCEM0086061.

A7 Dokumentation zu den Studien ohne direkten Vergleich der Interventionen bzw. ohne Brückenkomparator

A7.1 Charakterisierung der Studien ohne direkten Vergleich der Interventionen bzw. ohne Brückenkomparator

Tabelle 57: Charakterisierung der Studien ohne direkten Vergleich der Interventionen bzw. ohne Brückenkomparator (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (N)	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer	Relevante Endpunkte ^a
Bisphosphonate, Alendronat						
CL3-12911-019	RCT, parallel, doppelblind	postmenopausale Frauen, ≥ 50 Jahre, mit Osteoporose (BMD T-Wert ^b von $\leq -2,5$ SD gemessen an gesamtem proximalen Femur / Hüfte, Schenkelhals oder LWS)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alendronat 70 mg/Woche (N = 42^c) ▪ Strontiumranelat 2 g/Tag (N = 46^c) 	8 Zentren in Deutschland, Frankreich, Österreich und der Schweiz 01/2006–02/2009	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: k. A. ▪ Behandlung: 2 Jahre^d ▪ Nachbeobachtung: k. A. 	<p>primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Microarchitekturparameter an Tibia und Radius <p>sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nebenwirkungen
CL3-12911-030	RCT, parallel, doppelblind	postmenopausale Frauen, ≥ 50 Jahre, mit Osteoporose (BMD T-Wert ^e $\leq -2,5$ SD gemessen an Schenkelhals, Hüfte oder LWS)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alendronat 70 mg/Woche (N = 96) ▪ Strontiumranelat 2 g/Tag (N = 93) 	9 Zentren in Deutschland, Griechenland, Italien, Schweden 02/2008–04/2011	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: k. A. ▪ Behandlung: 2 Jahre ▪ Nachbeobachtung: k. A. 	<p>primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ kortikale Dicke der Tibia <p>sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ BMD LWS, Schenkelhals und Hüfte ▪ Nebenwirkungen
El-Hamamsy 2016	RCT, parallel ^f	postmenopausale Frauen, ≥ 40 Jahre, mit Osteoporose und niedrig-traumatischen Frakturen während der Menopause	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alendronat 70 mg/Woche (N = 22) ▪ Silymarin 140 mg/3-mal täglich (N = 23) ▪ Alendronat 35 mg/Woche + Silymarin 140 mg/3-mal täglich (N = 24) 	1 Zentrum in Ägypten 05/2011–09/2013	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: k. A. ▪ Behandlung: 2 Jahre ▪ Nachbeobachtung: k. A. 	<p>primär / sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ BMD^e (LWS, Schenkelhals und Handgelenk) ▪ Knochenschmerzen ▪ Osteoporose assoziierte Frakturen ▪ Nebenwirkungen

Tabelle 57: Charakterisierung der Studien ohne direkten Vergleich der Interventionen bzw. ohne Brückenkomparator (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (N)	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer	Relevante Endpunkte ^a
Eviö 2004	RCT, parallel, doppelblind	postmenopausale Frauen mit Osteoporose (BMD T-Wert ^g ≤ -2,5 SD gemessen an LWS oder Schenkelhals) ohne Vorbehandlung mit Bisphosphonaten	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alendronat 10 mg/Tag (N = 30) ▪ Estradiol 2 mg + Norethisteronacetat 1 mg/Tag + Alendronat 10 mg/Tag (N = 30) ▪ Estradiol 2 mg + Norethisteronacetat 1 mg/Tag (N = 30) 	Finnland k. A.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: k. A. ▪ Behandlung: 2 Jahre ▪ Nachbeobachtung: k. A. 	primär / sekundär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ BMD (LWS, Schenkelhals, Hüfte) ▪ Nebenwirkungen ▪ Frakturen^h
Kuzmanova 2011	RCT	postmenopausale Frauen > 55 Jahre mit Osteoporose (BMD T-Wert ^e < -2,5 SD gemessen an Wirbelsäule und linker Hüfte)	N = 341 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alendronat 70 mg/Woche ▪ Ibandronat 50 mg/Monat 	Bulgarien 2005–2009	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: k. A. ▪ Behandlung: 24 Monate ▪ Nachbeobachtung: k. A. 	primär /sekundär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Einhaltung der Medikation ▪ Nebenwirkungen
MK0217-118	RCT, parallel, doppelblind	postmenopausale Frauen, 40–90 Jahre, mit Osteoporose (BMD T-Wert ^b ≤ -2,5 gemessen an der LWS oder am Schenkelhals oder osteoporotische Fraktur der Wirbelsäule oder Hüfte), keine relevante Vorbehandlung,	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alendronat 10 mg/Tag (N = 370) ▪ Alendronat 35 mg 2x/Woche (N = 369) ▪ Alendronat 70 mg/Woche (N = 519) 	63 Zentren in: Australien, Belgien, Deutschland, Finnland, Frankreich, Israel, Italien, Neuseeland, Norwegen, Portugal, Schweiz, Südafrika, USA, Vereinigtes Königreich 01/1998–07/2000	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening / Run-in: 2 Wochen (Placebo Einnahme, einfachblind) ▪ Behandlung: 2 Jahre ▪ Nachbeobachtung: keine 	primär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ BMD (LWS) sekundär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Frakturen ▪ Nebenwirkungen

Tabelle 57: Charakterisierung der Studien ohne direkten Vergleich der Interventionen bzw. ohne Brückenkomparator (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (N)	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer	Relevante Endpunkte ^a
Peretz 2003	RCT, parallel ^f	postmenopausale Frauen ⁱ mit Osteoporose (BMD T-Wert ^g von < -2,5 SD gemessen an LWS oder Hüfte); Vorbehandlung mit Pamidronat seit ≥ 2 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alendronat 10 mg/Tag + (N = 18) ▪ Pamidronat 60 mg alle 3 Monate (N = 21) 	k. A.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: k. A. ▪ Behandlung: 2 Jahre ▪ Nachbeobachtung: k. A. 	primär / sekundär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ BMD (LWS und Hüfte) ▪ Nebenwirkungen
Rizzoli 2002	RCT, parallel, doppelblind	postmenopausale Frauen, 40–90 Jahre, mit Osteoporose <ul style="list-style-type: none"> ▪ BMD T-Wert^j $\leq -2,5$ SD gemessen an LWS und/oder Schenkelhals oder ▪ mit Osteoporose assoziierte Frakturen von WS^k oder Hüfte 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alendronat 70 mg/Woche (N = 519) ▪ Alendronat 2-mal 35 mg/Woche (N = 369) ▪ Alendronat 10 mg/Tag (N = 370) 	63 Zentren in Australien, Belgien, Deutschland, Finnland, Frankreich, Israel, Italien, Neuseeland, Norwegen, Portugal, Schweiz, Südafrika, USA, Vereinigtes Königreich	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: k. A. ▪ Run-in-Phase: 14 Tage Placebo ▪ Behandlung: 2 Jahre ▪ Nachbeobachtung: k. A. 	primär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ BMD (LWS) sekundär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nebenwirkungen^l
Sosa 2002	RCT, parallel, offen	postmenopausale (≥ 1 Jahr nach letzter Menstruation) Frauen ⁱ mit Osteoporose, keine relevante Vorbehandlung außer Kalzium	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alendronat 10 mg/Tag am Morgen (N = 40) ▪ Alendronat 10 mg/Tag zu Mittag (N = 40) 	Gran Canaria 03/1996–05/2001	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: k. A. ▪ Behandlung: 2 Jahre ▪ Nachbeobachtung: k. A. 	primär / sekundär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ BMD^m (LWS, Schenkelhals, Trochanter, Intertrochanter, Hüfte) ▪ Frakturen

Tabelle 57: Charakterisierung der Studien ohne direkten Vergleich der Interventionen bzw. ohne Brückenkomparator (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (N)	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer	Relevante Endpunkte ^a
Tascioglu 2005	RCT, parallel, offen	postmenopausale Frauen ⁱ mit Osteoporose (BMD T-Wert ^g < -2,5 SD gemessen an LWS) und rheumatoider Arthritis und Langzeitbehandlung mit Kortison ⁿ	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alendronat 10 mg/Tag (N = 25^o) ▪ Lachs-Kalzitonin 200 IU/Tag (N = 25^o) 	1 Zentrum in der Türkei k. A.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: k. A. ▪ Behandlung: 24 Monate ▪ Nachbeobachtung: k. A. 	primär / sekundär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ BMD (LWS, Schenkelhals, Trochanterregion) ▪ EULAR, modifizierter Krankheitsaktivitäts-Score ▪ Funktionseinschränkungen (HAQ) ▪ Nebenwirkungen
Bisphosphonate, Ibandronat						
DIVA	RCT, parallel, doppelblind	postmenopausale Frauen, 55–80 Jahre, mit Osteoporose (-5,0 SD ≤ BMD T-Wert ^b < -2,5 SD), keine relevante Vorbehandlung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ibandronat 3 mg q3M (N = 471) ▪ Ibandronat 2,5 mg/Tag (N = 470) ▪ Ibandronat 2 mg q2M (N = 454) 	58 Zentren in 16 Ländern Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Italien, Kanada, Mexiko, Norwegen, Polen, Spanien, Südafrika, Tschechische Republik, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 06/2002–05/2005	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: bis zu 30 Tage ▪ Behandlung: 2 Jahre ▪ Nachbeobachtung: 15 Tage 	primär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ BMD (LWS) sekundär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Frakturen ▪ Nebenwirkungen

Tabelle 57: Charakterisierung der Studien ohne direkten Vergleich der Interventionen bzw. ohne Brückenkomparator (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (N)	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer	Relevante Endpunkte ^a
MOBILE	RCT, parallel, doppelblind	postmenopausale Frauen, 55–80 Jahre, mit Osteoporose ($-5,0 \leq \text{BMD T-Wert}^b < -2,5 \text{ SD}$), keine relevante Vorbehandlung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ibandronat 2,5 mg/Tag (N = 402) ▪ Ibandronat 100 mg/Monat (N = 402) ▪ Ibandronat 2x50 mg/Monat (N = 404) ▪ Ibandronat 150/Monat (N = 401) <p><u>Extension:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ibandronat 100 mg/Monat (N = 358) ▪ Ibandronat 150 mg/Monat (N = 361) <p>Die Arme Ibandronat 2,5 mg/Tag und Ibandronat 2x50 mg/Monat wurden auf die fortgesetzten Arme 100 bzw. 150 mg/Monat randomisiert</p>	<p><u>MOBILE:</u> 65 Zentren in:</p> <p>Australien, Belgien, Brasilien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Italien, Kanada, Mexico, Norwegen, Polen, Rumänien, Spanien, Schweiz, Südafrika, Tschechische Republik, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich</p> <p>04/2002–k. A.</p> <p><u>Extension:</u> 31 Zentren in:</p> <p>Belgien, Brasilien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Italien, Mexiko, Norwegen, Polen, Spanien, Tschechische Republik, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich</p> <p>05/2004–11/2007</p>	<p><u>MOBILE:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: bis zu 30 Tage ▪ Behandlung: 2 Jahre ▪ Nachbeobachtung: 15 Tage <p><u>Extension:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlung 3 Jahre ▪ Nachbeobachtung: 15 Tage 	<p>primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ BMD (LWS) <p>sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Frakturen ▪ Nebenwirkungen

Tabelle 57: Charakterisierung der Studien ohne direkten Vergleich der Interventionen bzw. ohne Brückenkomparator (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (N)	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer	Relevante Endpunkte ^a	
Teriparatid							
5RO1 ARO5	RCT, parallel, einfachblind ^p	postmenopausale Frauen, 45–85 Jahre, mit <ul style="list-style-type: none"> ▪ Osteoporose und BMD T-Wert^q ≤ -2,5 SD gemessen an LWS, Hüfte oder Schenkelhals oder ▪ BMD T-Wert ≤ -2 SD^r gemessen an LWS, Hüfte oder Schenkelhals und mit ≥ 1 mit Osteoporose assoziierten Fraktur oder mit bestehender Wirbelkompression^s keine (oder minimale) ^t Vorbehandlung oder Vorbehandlung mit Alendronat (≥ 1 Jahr 70 mg/Woche)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Kohorte ohne Vorbehandlung^u</u>: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Teriparatid 20 µg/Tag (N = 43) ▫ zyklisch: Teriparatid 20 µg/Tag für 3 Monate, gefolgt von 3 Monaten ohne Teriparatid (N = 43) ▪ <u>Kohorte mit Alendronat Vorbehandlung^v</u>: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Teriparatid 20 µg/Tag + Alendronat 70 mg/Woche (N = 30) ▫ zyklisch: Teriparatid 20 µg/Tag für 3 Monate, gefolgt von 3 Monaten ohne Teriparatid + Alendronat 70 mg/Woche (N = 34) 	USA 09/2005–11/2017		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: k. A. ▪ Behandlung: 24 Monate ▪ Nachbehandlung: k. A. ▪ Extension: 2 Jahre^w: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Kohorte ohne Vorbehandlung: Patientinnen, die in den ersten 2 Jahren täglich Teriparatid erhalten hatten, erhielten Alendronat, Patientinnen, die in den ersten 2 Jahren Teriparatid zyklisch erhalten hatten, setzten dieses Regime fort ▫ Kohorte mit Alendronat Vorbehandlung: alle Patientinnen erhielten weiter Alendronat, Patientinnen, die in den ersten 2 Jahren Teriparatid zyklisch erhalten hatten, setzten dieses Regime fort 	primär / sekundär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ BMD (LWS, Trochanter, Schenkelhals, Radius) ▪ klinische Frakturen^x ▪ morphometrische vertebrale Frakturen ▪ Nebenwirkungen

Tabelle 57: Charakterisierung der Studien ohne direkten Vergleich der Interventionen bzw. ohne Brückenkomparator (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (N)	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer	Relevante Endpunkte ^a
B3D-JE-GHDB	RCT, parallel, doppelblind	Japanische Männer und postmenopausale Frauen ≥ 55 Jahre mit Osteoporose, keine relevante Vorbehandlung und hohem Frakturrisiko: <ul style="list-style-type: none"> ▫ BMD T-Wert^s $< -1,7$ SD gemessen an der LWS und ≥ 1 osteoporotische Wirbelkörperfraktur ▫ BMD T-Wert $< -2,6$ SD gemessen an der LWS und ≥ 65 Jahre ▫ BMD T-Wert $< -3,0$ SD gemessen an der LWS und ≥ 55 Jahre 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Teriparatid (N = 137) ▪ Placebo \rightarrow Teriparatid (N = 70) 	28 Zentren in Japan 02/2007–09/2009	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: 2–6 Wochen + 2–4 Wochen Training ▪ Behandlung^y: <ul style="list-style-type: none"> ▫ 1 Jahr doppelblind randomisiert ▫ bis zu 1 Jahr offen mit Teriparatid ▪ Beobachtung: 2 Wochen 	primär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ BMD (LWS) sekundär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schmerz ▪ Frakturen ▪ Nebenwirkungen

Tabelle 57: Charakterisierung der Studien ohne direkten Vergleich der Interventionen bzw. ohne Brückenkomparator (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (N)	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer	Relevante Endpunkte ^a
Therapiesequenz						
20080756	RCT, parallel, offen	postmenopausale Frauen mit Osteoporose <ul style="list-style-type: none"> ▪ BMD T-Wert^g $\leq -2,5$ SD^z gemessen an LWS^{aa}, Hüfte oder Schenkelhals oder ▪ BMD T-Wert $\leq -1,5$ SD^{ab} gemessen an ≥ 1 Stelle des Skeletts und Osteoporose assoziierte Fraktur im Alter > 45 Jahre oder radiologisch bestätigte vertebrale Deformierung 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Teriparatid täglich für 18 Monate, gefolgt von Denosumab 3-mal (zu Monat 18, 24 und 30) (N = 35) ▪ 3 Zyklen je 6 Monate: Teriparatid täglich, nach jedem Zyklus Denosumab 1-mal (zu Monat 6, 18 und 30) (N = 35) 	1 Zentrum in den USA 08/2013 ^{ac} –08/2018	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: k. A. ▪ Behandlung: 36 Monate ▪ Nachbeobachtung: k. A. 	<p>primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ BMD (LWS) <p>sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Frakturen ▪ Nebenwirkungen

Tabelle 57: Charakterisierung der Studien ohne direkten Vergleich der Interventionen bzw. ohne Brückenkomparator (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (N)	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer	Relevante Endpunkte ^a
ARCH	RCT, doppelblind, parallel ^{ad}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Frauen ▪ 55–90 Jahre ▪ postmenopausal^{ae} ▪ BMD T-Wert^e und Fraktur-Kriterien^{af}: <ul style="list-style-type: none"> ▫ $\leq -2,50$ (Hüfte oder Schenkelhals) <u>und</u> entweder ≥ 1 mittlere oder schwere vertebrale Fraktur oder ≥ 2 leichte vertebrale Frakturen oder ▫ $\leq -2,00$ (Hüfte oder Schenkelhals) und entweder ≥ 2 mittlere oder schwere vertebrale Frakturen oder 1 Fraktur des proximalen Schenkels (aufgetreten 3–24 Monate vor Randomisierung) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Romosozumab gefolgt von Alendronat (N = 2046) ▪ Alendronat (N = 2047) 	270 Studienzentren in Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Bulgarien, Chile, Dänemark, Deutschland, Dominikanische Republik, Estland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Großbritannien, Guatemala, Hong Kong, Israel, Italien, Kanada, Kolumbien, Lettland, Litauen, Mexiko, Neuseeland, Niederlande, Norwegen, Österreich, Peru, Polen, Republik Korea, Rumänien, Russland, Schweden, Slowakei, Spanien, Südafrika, Taiwan, Tschechische Republik, Türkei, Ungarn, USA 05/2012–06/2017	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: 35 Tage ▪ Behandlung: Romosozumab für 12 Monate gefolgt von Alendronsäure bzw. durchgängige Behandlung mit Alendronsäure bis Studienende ▪ Beobachtung: ≥ 24 Monate, maximal bis Studienende^{ag} 	<p>primär: Auftreten neuer klinischer Frakturen^{ah}, neuer vertebraler Frakturen</p> <p>sekundär: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs</p>
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. Die Zuordnung als primärer oder sekundärer Endpunkt geht allerdings nicht für alle Studien aus den vorliegenden Unterlagen hervor. Dies ist in der vorliegenden Tabelle über die Angabe „primär / sekundär“ gekennzeichnet.</p> <p>b. gemessen mit DXA, Hologic oder Lunar</p> <p>c. diskrepante Angaben im Registereintrag von EU CTR [53] und in den Publikationen von Rizzoli et al. (2010, 2012) [111,112]. Rizzoli et al (2010) [112]: N = 44 vs. N = 44</p> <p>d. mit Amendment 4 von 1 Jahr auf 2 Jahre verlängert</p>						

Tabelle 57: Charakterisierung der Studien ohne direkten Vergleich der Interventionen bzw. ohne Brückenkomparator (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (N)	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer	Relevante Endpunkte ^a
						<p>e. gemessen mit DXA</p> <p>f. keine Angaben zur Verblindung</p> <p>g. gemessen mit DXA, Hologic</p> <p>h. ausgewertet im Rahmen der Nebenwirkungen</p> <p>i. keine Angaben zum Einschlussalter</p> <p>j. gemessen mit DXA, Hologic und Lunar</p> <p>k. zu Studienstart durch zentralen Radiologen bestätigte Wirbelkörperhöhe > 3 SD unter dem MW der Bevölkerungsnorm</p> <p>l. Frakturen wurden als UEs ausgewertet.</p> <p>m. gemessen mit DXA, Hologic (zum Studienstart auch mit QCT [quantitative Computertomografie])</p> <p>n. Kortikosteroid Äquivalent von 5–10 mg Prednisolon/Tag für > 6 Monate</p> <p>o. eigene Berechnung</p> <p>p. Nur die Auswertung der radiologischen Untersuchung war verblindet.</p> <p>q. gemessen mit DXA, Lunar</p> <p>r. diskrepante Angaben in Publikation von Cosman et al. (2015) [102] und Registereintrag von CTgov [47] (< -2 SD)</p> <p>s. dokumentiert durch eine Röntgenaufnahme der Wirbelsäule</p> <p>t. Nicht erlaubt war jegliche antiresorptive Therapie ≤ 6 Monate vor Studienstart; außerdem war die Behandlung mit Bisphosphonaten für > 3 Monate innerhalb der letzten 2 Jahre vor Studienstart verboten.</p> <p>u. Laut Registereintrag CTgov [47] gab es bei Studienstart einen 3. Arm, der nur Kalzium + Vitamin D bekam; nach 7 Wochen und einer Biopsie konnten die Patientinnen anschließend zwischen „Standardbehandlung der Osteoporose“ oder Wechsel in einen der anderen beiden Arme dieser Kohorte wählen.</p> <p>v. Laut Registereintrag CTgov [47] gab es bei Studienstart einen 3. Arm, in dem die Patientinnen nur Alendronat erhielten; nach 7 Wochen und einer Biopsie konnten die Patientinnen in einen der beiden anderen Arme dieser Kohorte wechseln.</p> <p>w. für Patientinnen, die die Hauptstudie beendet hatten und mit einem BMD T-Wert ≤ -2 SD</p> <p>x. ausgewertet als UE oder SUE</p> <p>y. Im Studienverlauf wurde die Behandlung auf 28 Monate verlängert.</p> <p>z. diskrepante Angaben in Registereintrag von CTgov [46] und Publikation von Cosman et al. [100]; CTgov [46]: < -2,5 SD</p> <p>aa. Bei der Messung an der LWS mussten ≥ 2 Wirbel auswertbar sein.</p> <p>ab. diskrepante Angaben in Registereintrag von CTgov [46] und Publikation von Cosman et al. [100]; CTgov [46]: < -1,5 SD</p> <p>ac. diskrepante Angaben in Cosman et al. [100] (01/2013) und CTgov [46]</p> <p>ad. Ab Monat 12 erfolgte eine Behandlung mit Alendronat in beiden Studienarmen, die ursprüngliche Verblindung, d. h. Verdeckung der Zuteilung zur vorherigen Behandlung mit Romosozumab oder Alendronat, blieb bestehen.</p> <p>ae. definiert als fehlende vaginale Blutung oder Schmierblutung innerhalb von 12 aufeinanderfolgenden Monaten vor Screening</p> <p>af. BMD T-Wert und vertebrale Frakturen wurden zum Screening auf Basis radiologischer Untersuchungen bewertet: einer Fraktur des proximalen Femurs durch Entlassungsbericht, eines radiologischen Befundes oder einer vergleichbaren Dokumentation von Art und Datum der Fraktur.</p>

Tabelle 57: Charakterisierung der Studien ohne direkten Vergleich der Interventionen bzw. ohne Brückenkomparator (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (N)	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer	Relevante Endpunkte ^a
<p>ag. Gemäß Studienprotokoll sollte nach der primären Analyse eine finale Analyse erfolgen, wenn mindestens 440 Patientinnen eine nicht vertebrale Fraktur erlitten haben; es sei denn, die primäre Analyse konnte bereits die Überlegenheit von Romosozumab für nicht vertebrale Frakturen zeigen. In der primären Analyse (Data Cut-off am 27.02.2017) zeigte sich die geforderte Überlegenheit von Romosozumab für nicht vertebrale Frakturen. Damit endete die Studie am 29.06.2017 und eine finale Analyse wurde protokollgemäß nicht durchgeführt.</p> <p>ah. Klinische Frakturen beinhalten klinische (symptomatische) vertebrale Frakturen und nicht vertebrale Frakturen.</p> <p>BMD: Bone mineral Density (Knochendichte); CTgov: ClinicalTrials.gov; DXA: Dual-energy X-ray absorptiometry; EU CTR: EU Clinical Trials Register; EULAR: European League Against Rheumatism; HAQ: Health Assessment Questionnaire; IU: Internationale Einheiten; k. A.: keine Angabe; LWS: Lendenwirbelsäule; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; q2M: 2-mal/Monat; q3M: drei-mal/Monat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; WS: Wirbelsäule</p>						

A8 Dokumentation zu den Studien mit Therapiesequenz

A8.1 Charakterisierung der Studien mit Therapiesequenz

Tabelle 58: Charakterisierung der Studien B3D-MC-GHBQ und EUROFORS (Substudie 1) mit der identifizierten Therapiesequenz

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (N)	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer	Relevante Endpunkte ^a
B3D-MC-GHBQ	RCT, parallel, offen in Jahr 1 und Jahr 3 / verblindet ^b in Jahr 2	postmenopausale Frauen mit Osteoporose (BMD T-Wert ^c < -2,5 SD gemessen an LWS und / oder Schenkelhals)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Teriparatid 20 µg/Tag für 1 Jahr, anschließend Raloxifen 60 mg/Tag für 2 Jahre (N = 157) ▪ Teriparatid 20 µg/Tag für 1 Jahr, anschließend Placebo für 1 Jahr, anschließend Raloxifen 60 mg/Tag für 1 Jahr (N = 172) 	32 Zentren in Australien, Deutschland, Frankreich, Italien, Kanada, Spanien, USA 10/2001–07/2005	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Run-in Periode: 1 Monat ▪ Behandlung: 3 Jahre^d ▪ Nachbeobachtung: k. A. 	<p>primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ BMD^e (LWS) <p>sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nebenwirkungen
EUROFORS (Substudie 1)	RCT ^f , parallel, offen	postmenopausale Frauen mit schwerer Osteoporose (BMD T-Wert ≤ -2,5 SD gemessen an der LWS und / oder Schenkelhals oder Hüfte und ≥ 1 klinische osteoporotische Fraktur ≤ 3 Jahre vor Studienbeginn)	nach 1 Jahr Behandlung mit Teriparatid Randomisierung zu: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Teriparatid (N = 305) ▪ Raloxifen (N = 100) ▪ keine aktive Behandlung (N = 102) 	Zentren in: Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Island, Österreich, Portugal, Spanien, Vereinigtes Königreich 09/2002–11/2005	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: 1 Monat ▪ Behandlung: 1 Jahr mit Teriparatid, danach Randomisierung und Behandlung 1 Jahr ▪ Nachbeobachtung: k. A.^g 	<p>primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ BMD (LWS) <p>sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Frakturen ▪ Schmerz ▪ Nebenwirkungen
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. in der Publikation von Adami et al. [108] nur Angaben zur Verblindung des Studienpersonals</p> <p>c. gemessen mit DXA, Hologic oder GE-Lunar</p> <p>d. Die Studie wurde nach 2 Jahren für 1 Jahr verlängert.</p> <p>e. Erhalt der Teriparatid-induzierten BMD-Zunahme unter Raloxifen bzw. Placebo in Jahr 2</p> <p>f. Substudie 2 war unkontrolliert und wird daher nicht betrachtet. In Substudie 1 erfolgte die Randomisierung nach 12 Monaten Behandlung mit Teriparatid.</p> <p>g. Nur in Frankreich fand eine 5-jährige Nachbeobachtung zur Pharmakovigilanz statt.</p> <p>BMD: Bone mineral Density (Knochendichte); DXA: Dual-energy X-ray absorptiometry; GE: General Electric; k. A.: keine Angabe; LWS: Lendenwirbelsäule; N: Anzahl randomisierter bzw. eingeschlossener Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p>						

A9 Dokumentation der Charakteristika der Studien im Studienpool für die Prüfung der Ähnlichkeitsannahme

Die nachfolgenden Tabellen beschreiben die Studien, die in den Studienpool für die Prüfung der Ähnlichkeitsannahme (siehe Abschnitt A3.2) eingehen sollten. Studien, für die eine Beurteilung des Frakturrisikos aufgrund nicht ausreichender Informationen nicht verlässlich möglich war und die daher aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen wurden, sind jeweils *kursiv* dargestellt. Dies betraf insgesamt 8 Studien (siehe Abschnitt A3.2).

A9.1 Charakterisierung der Studien

Tabelle 59: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (N)	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer	Relevante Endpunkte ^a
Bisphosphonate, Alendronat						
<i>Carfora 1998</i>	<i>RCT, parallel^b</i>	<i>postmenopausale Frauen mit Osteoporose (BMD T-Wert^c ≤ -2,5 SD gemessen an der LWS), keine relevante Vorbehandlung</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alendronat 10 mg/Tag (N = 34) ▪ Alendronat 5 mg/Tag (N = 34)^d ▪ Alendronat 20 mg/Tag → ▪ Placebo (N = 34)^d 	<i>1 Zentrum in Italien 12/1993–05/1996</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: k. A. ▪ Behandlung: 30 Monate ▪ Nachbeobachtung: k. A. 	primär / sekundär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ BMD (LWS) ▪ Frakturen ▪ Nebenwirkungen
<i>Frediani 1998</i>	<i>RCT, parallel offen</i>	<i>postmenopausale Frauen mit Osteoporose (BMD T-Wert^e < -2,5 SD gemessen am Gesamtskelett)</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alendronat 10 mg/Tag (N = 30)^d ▪ Alendronat 10 mg/Tag + Calcitriol 0,5 µg/Tag (N = 30) ▪ Calcitriol 0,5 µg/Tag (N = 30) ▪ Kalzium 500 mg/Tag (N = 30)^d 	<i>Italien k. A.</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: k. A. ▪ Behandlung: 24 Monate ▪ Nachbeobachtung: k. A. 	primär / sekundär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ BMD (Gesamtskelett, einzelne Skelett-Bereiche) ▪ Nebenwirkungen
<i>Gonelli 1999</i>	<i>RCT, parallel^b</i>	<i>postmenopausale Frauen mit Osteoporose (BMD T-Wert^c ≤ -2,5 SD gemessen an LWS), keine relevante Vorbehandlung</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alendronat 10 mg/Tag + Kalzium 1000 mg/Tag (N = 50) ▪ Kalzium 1000 mg/Tag (N = 50) 	<i>Italien k. A.</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: k. A. ▪ Behandlung: 2 Jahre ▪ Nachbeobachtung: k. A. 	primär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ BMD (LWS, ultradistaler Radius) sekundär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nebenwirkungen

Tabelle 59: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (N)	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer	Relevante Endpunkte ^a
MK0217-035	RCT, parallel, doppelblind	postmenopausale Frauen mit Osteoporose, (BMD T-Wert ^f ≤ -2,5 SD), ≤ 1 Fraktur in der LWS und keine mit Osteoporose assoziierte Fraktur des proximalen Femurs, keine relevante Vorbehandlung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alendronat 10 mg/Tag (N = 94) ▪ Alendronat 5 mg/Tag (N = 98)^d ▪ Alendronat 20 mg/Tag → 5 mg/Tag (N = 94)^d ▪ Placebo (N = 192) <p>insgesamt 14 Patientinnen erhielten im 3. Jahr offen Alendronat^g 5 mg/Tag:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alendronat 10 mg/Tag, 24 Monate + 12 Monate Alendronat 5 mg/Tag offen (N = 3) ▪ Alendronat 5 mg/Tag, 24 Monate + 12 Monate Alendronat 5 mg/Tag offen (N = 3) ▪ Alendronat 20 mg/Tag, 24 Monate + 12 Monate Alendronat 5 mg/Tag offen (N = 4) ▪ Placebo, 24 Monate + 12 Monate Alendronat 5 mg/Tag offen (N = 4) 	18 Zentren in den USA Hauptstudie: 01/1991–05/1994 Extension1: 02/1994–07/1996 Extension 2: 02/1996–09/1998 Extension 3: 02/1998–07/2001	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: bis zu 30 Tage ▪ Behandlung: 3 Jahre (Arm Alendronat 20 mg: Wechsel nach 2 Jahren zu Alendronat 5 mg) ▪ Nachbeobachtung: keine ▪ Extensionen^h: <ul style="list-style-type: none"> ▫ E1: 2 Jahre doppelblinde Behandlung ▫ E2: 2 Jahre doppelblinde Behandlung ▫ E3: 3 Jahre doppelblinde Behandlung 	<p>primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ BMD (LWS) <p>sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Frakturenⁱ ▪ Nebenwirkungen

Tabelle 59: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (N)	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer	Relevante Endpunkte ^a
			Extensionen: Patientinnen aus den Studien MK0217-035 und MK0217-037: E1: □ Alendronat 10 mg (N = 161) □ Alendronat 5 mg (N = 156) □ Placebo → Alendronat 10 mg (N = 316) □ Alendronat 20 mg → Alendronat 5 mg (N = 155) E2: □ Alendronat 10 mg (N = 122) □ Alendronat 5 mg (N = 113) □ Placebo / Alendronat 10 mg → nicht weitergeführt □ Alendronat 20 mg / 5 mg → Placebo (N = 115) E3: □ Alendronat 10 mg (N = 86) □ Alendronat 5 mg (N = 78) □ Alendronat 20 mg / 5 mg → Placebo (N = 83)			

Tabelle 59: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (N)	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer	Relevante Endpunkte ^a
MK0217-037	RCT, parallel, doppelblind	postmenopausale Frauen mit Osteoporose (BMD T-Wert ^f $\leq -2,5$ SD), ≤ 1 Fraktur im Lendenwirbel, keine mit Osteoporose assoziierte Fraktur im Femur, keine relevante Vorbehandlung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alendronat 10 mg (N = 102) ▪ Alendronat 5 mg (N = 104)^d ▪ Alendronat 20 mg \rightarrow 5 mg (N = 105)^d ▪ Placebo (N = 205) <p>insgesamt 12 Patientinnen erhielten im 3. Jahr offen Alendronat 5 mg/Tag^l</p> <p>Extensionen: s. Studie MK0217-035</p>	<p>19 Zentren in: Argentinien, Australien, Chile, Belgien, Brasilien, Deutschland, Frankreich, Israel, Kanada, Kolumbien, Mexico, Neuseeland, Österreich, Schweiz, Vereinigtes Königreich</p> <p>Hauptstudie: 03/1991–07/1994 Extensionen: s. Studie MK0217-035</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: k. A. ▪ Behandlung: 3 Jahre (Arm Alendronat 20 mg: Wechsel nach 2 Jahren zu Alendronat 5 mg) ▪ Nachbeobachtung: keine ▪ Extensionen^h: s. Studie MK0217-035 	<p>primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ BMD (LWS) <p>sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Frakturenⁱ ▪ Nebenwirkungen
MK0217-041	RCT, parallel, orale Medikation: dreifach-blind ^k im 1. Jahr, doppelblind im 2. Jahr, Calcitonin intranasa l: offen	postmenopausale Frauen mit Osteopenie (BMD T-Wert ^f $\leq -2,5$ SD gemessen an der LWS), ≤ 1 LWK 1–4-Fraktur	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alendronat 10 mg (N = 68) ▪ Alendronat 20 mg (N = 72)^d ▪ Calcitonin (N = 75)^d ▪ Placebo (N = 71) 	<p>9 Zentren in Italien</p> <p>03/1991–06/1993</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: bis zu 11 Tage ▪ Behandlung: 2 Jahre ▪ Beobachtung: k. A. 	<p>primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ BMD (LWS) <p>sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Frakturenⁱ ▪ Nebenwirkungen

Tabelle 59: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (N)	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer	Relevante Endpunkte ^a
MK0217-063	RCT, parallel, doppelblind	postmenopausale Frauen afrikanisch-amerikanischer Abstammung mit Osteopenie (BMD T-Wert ^c ≤ -2,5 SD gemessen an der LWS), ≤ 1 LWK 1–4-Fraktur, keine relevante Vorbehandlung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alendronat (N = 32) ▪ Placebo (N = 33) 	9 Zentren in den USA 10/1993–1997	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: k. A. ▪ Run-in-Phase: 2 Wochen Placebo + Kalzium/Vitamin D ▪ Behandlung: 2 Jahre ▪ Beobachtung: k. A. 	<p>primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ BMD (LWS) <p>sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Frakturenⁱ ▪ Nebenwirkungen
MK0217-072	RCT, parallel, doppelblind	postmenopausale Frauen mit Osteoporose (BMD LWS [Hologic] ≤ 0,86 g/cm ²), Hysterektomie ≥ 3 Monate vor Studienbeginn, ≤ 1 LWK 1–4-Fraktur, <ul style="list-style-type: none"> ▪ Stratum 1: vorherige Östrogentherapie > 1 Monat peri- oder postmenopausal ▪ Stratum 2: keine vorherige Östrogentherapie > 1 Monat peri- oder postmenopausal 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alendronat (N = 92) ▪ Alendronat + Östrogen (N = 140)^d ▪ Östrogen (N = 143)^d ▪ Placebo (N = 50) 	19 Zentren in den USA 06/1994–12/1997	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: k. A. ▪ Run-in-Phase: 2 Wochen Placebo ▪ Behandlung: 2 Jahre ▪ Beobachtung: k. A. 	<p>primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ BMD (LWS) <p>sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Frakturenⁱ ▪ Nebenwirkungen

Tabelle 59: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (N)	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer	Relevante Endpunkte ^a
Muscoso 2004	RCT, parallel, offen	Frauen mit Osteoporose	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alendronat 10 mg/Tag (N = 1000) ▪ Clodronat 100 mg/Woche (N = 800)^d ▪ Raloxifen 60 mg/Tag (N = 100)^d ▪ Risedronat 5 mg/Tag (N = 100) 	Italien k. A.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: k. A. ▪ Behandlung: 24 Monate ▪ Nachbeobachtung: k. A. 	primär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ BMD^e (LWS) sekundär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Frakturen
TRIO	RCT, parallel, offen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ postmenopausale Frauen mit Osteoporose, keine Vorbehandlung □ Stratum I: BMD T-Wert^c ≤ -2,5 SD gemessen an LWS und / oder Hüfte¹ □ Stratum II: BMD T-Wert < -1,0 SD gemessen an LWS und / oder Hüfte¹ und 1 vorherige niedrig-traumatische Fraktur ▪ prämenopausale Frauen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Interventionsgruppen: <ul style="list-style-type: none"> □ Alendronat 70 mg/Woche (N = 57) □ Ibandronat 150 mg/Monat (N = 57) □ Risedronat 35 mg/Woche (N = 58) ▪ Beobachtungsgruppe^m: prämenopausale Frauen (N = 226) 	Vereinigtes Königreich 04/2007–12/2014	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: k. A. ▪ Behandlung: 2 Jahre ▪ Nachbeobachtung: k. A. 	primär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Calcaneus-Steifheitsindex sekundär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Frakturenⁱ ▪ Nebenwirkungen

Tabelle 59: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (N)	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer	Relevante Endpunkte ^a
Bisphosphonate, Zoledronat						
Bai 2013	RCT, parallel ^b	postmenopausale Frauen mit Osteoporose (BMD T-Wert ^c ≤ -2,5 SD gemessen an Schenkelhals und ohne Wirbelfrakturen oder BMD T-Wert ≤ -1,5 SD mit ≥ 2 Wirbelfrakturen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zoledronat 5 mg alle 12 Monate (N = 242) ▪ Placebo: 0,25 mg aktiviertes Vitamin D3 alle 12 Monate (N = 241) 	1 Zentrum in China 05/2008–k. A.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: k. A. ▪ Behandlung: 2 Jahre ▪ Nachbeobachtung: k. A. 	primär / sekundär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ BMD (LWS, Hüfte, Schenkelhals, Trochanter) ▪ Frakturen (Frakturrisiko) ▪ Nebenwirkungen
HORIZON- PFT	RCT, parallel, doppel- blind	postmenopausale Frauen mit Osteoporose (≥ 2 milde oder ≥ 1 moderate WS Fraktur + BMD T-Wert ⁿ ≤ -1,5 SD gemessen am Schenkelhals <u>oder</u> BMD T-Wert ≤ -2,5 SD gemessen am Schenkelhals), <ul style="list-style-type: none"> ▪ Stratum I: ohne Begleitbehandlung ▪ Stratum II: mit Begleitbehandlung 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zoledronat (N = 3875) ▪ Placebo (N = 3861) 	240 Zentren in 27 Ländern Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, China, Deutschland, Finnland, Frankreich, Hongkong, Israel, Italien, Kanada, Kolumbien, Korea, Mexiko, Neuseeland, Norwegen, Österreich, Polen, Russland, Schweden, Schweiz, Taiwan, Thailand, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 01/2002–06/2006	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: bis zu 2 Monaten ▪ Behandlung: 3 Jahre ▪ Nachbeobachtung: keine 	primär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ WS-Frakturen ▪ Hüft-Frakturen sekundär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Frakturen ▪ Funktionsein- schränkung ▪ Schmerzen ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ Nebenwirkungen

Tabelle 59: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (N)	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer	Relevante Endpunkte ^a
<i>Liang 2017</i>	RCT, parallel, doppel- blind	postmenopausale Frauen mit neu diagnostizierter Osteoporose (BMD T-Wert ^e $-2,5$ SD bis $-3,3$ SD gemessen an LWS) und hohem Frakturrisiko	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zoledronat 5 mg/Jahr (N = 175) ▪ Placebo (N = 110) 	1 Zentrum in China 11/2010–12/2014	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: k. A. ▪ Behandlung: 24 Monate ▪ Nachbeobachtung: k. A. 	primär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ BMD (LWS) sekundär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nebenwirkungen
Denosumab						
DIRECT	RCT, parallel, doppel- blind / offen ^p	postmenopausale Frauen und Männer mit Osteoporose (BMD T-Wert ^{c, q} < $-1,7$ SD gemessen an LWS oder < $-1,6$ SD gemessen an der Hüfte) und 1– 4 Wirbelfrakturen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Denosumab 60 mg alle 6 Monate (N = 500) ▪ Alendronat 35 mg/Woche (N = 251)^d ▪ Placebo alle 6 Monate (N = 511) 	Japan (verschiedene Zentren) 05/2008–07/2012	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: k. A. ▪ Behandlung: 24 Monate ▪ Nachbeobachtung: k. A. ▪ Extension^h: 1 Jahr offene Behandlung mit Denosumab 	primär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ neue Wirbelfrakturen oder Verschlechterung bestehender Wirbelfrakturen sekundär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ nicht vertebrale Frakturen ▪ Nebenwirkungen

Tabelle 59: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (N)	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer	Relevante Endpunkte ^a
FREEDOM	RCT, parallel, doppel-blind	postmenopausale Frauen mit Osteoporose ($-4,0 \text{ SD} \leq \text{BMD T-Wert}^f < -2,5 \text{ SD}$ gemessen an der LWS und / oder Hüfte), keine schwere und höchstens 2 moderate Frakturen der WS, keine relevante Vorbehandlung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Denosumab (N = 3902) ▪ Placebo (N = 3906) 	214 Zentren in: Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Estland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Italien, Kanada, Lettland, Litauen, Malta, Mexiko, Neuseeland, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Rumänien, Schweden, Schweiz, Serbien und Montenegro, Slowakei, Spanien, Tschechische Republik, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 08/2004–06/2008	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: bis zu 56 Tage ▪ Behandlung: 3 Jahre ▪ Nachbeobachtung: keine ▪ Extension^h: 7 Jahre offene Behandlung mit Denosumab 	primär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ WS-Frakturen sekundär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Frakturen ▪ Funktionseinschränkung ▪ Schmerzen ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ Nebenwirkungen

Tabelle 59: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (N)	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer	Relevante Endpunkte ^a
Teriparatid						
VERO	RCT, parallel, doppel- blind	postmenopausale Frauen mit schwerer Osteoporose (≥ 2 moderate oder ≥ 1 schwere osteoporotische Frakturen und BMD T-Wert ^r $\leq -1,5$ SD gemessen an der LWS, Hüfte oder Schenkelhals)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Teriparatid (N = 680) ▪ Risedronat (N = 680) 	123 Zentren in: Argentinien, Belgien, Brasilien, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Italien, Kanada, Österreich, Polen, Spanien, Tschechische Republik, Ungarn, USA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: bis zu 4 Wochen ▪ Behandlung: 2 Jahre ▪ Nachbeobachtung: keine 	<p>primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ WS-Frakturen <p>sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Frakturen ▪ Schmerzen ▪ Nebenwirkungen
Direktvergleich, Bisphosphonate						
Guanabens 2013	RCT, parallel, offen	postmenopausale Frauen mit primärer biliärer Zirrhose und <ul style="list-style-type: none"> ▪ Osteoporose (BMD T-Wert^s $\leq -2,5$ SD) oder ▪ Osteopenie (BMD T-Wert zwischen -1 SD und $-2,5$ SD) und ≥ 1 Fragilitäts- fraktur 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alendronat 70 mg/Woche (N = 22) ▪ Ibandronat 150 mg/Monat (N = 20) 	1 Zentrum in Spanien 02/2007–12/2011	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: k. A. ▪ Behandlung: 24 Monate ▪ Nachbeobachtung: k. A. 	<p>primär / sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ BMD (LWS, proximaler Femur) ▪ Frakturen ▪ Nebenwirkungen

Tabelle 59: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (N)	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer	Relevante Endpunkte ^a
Tan 2016	RCT, parallel, doppel- blind	postmenopausale Frauen mit Osteoporose (BMD T-Wert ^c $\leq -2,5$ SD gemessen an LWS, Hüfte und Schenkelhals)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alendronat 70 mg/Woche (N = 53) ▪ Zoledronat 5 mg/Jahr (N = 52) 	2 Zentren in China 06/2012–k. A.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: k. A. ▪ Behandlung: 3 Jahre ▪ Nachbeobachtung: k. A. 	primär / sekundär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ BMD (LWS, Hüfte, Schenkelhals) ▪ Frakturenⁱ ▪ Nebenwirkungen
Direktvergleich, Denosumab vs. Denosumab + Teriparatid						
Nakamura 2017	RCT, parallel ^f	postmenopausale Frauen und Männer ohne Vorbehandlung mit Osteoporose ^h (BMD T-Wert ^v < -3,0 SD gemessen an beiden Hüften ^w und / oder niedriger ^x BMD T-Wert gemessen an der LWS)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Denosumab 60 mg alle 6 Monate (N = 19) ▪ Denosumab 60 mg alle 6 Monate + Teriparatid 20 µg/Tag (N = 20) 	Japan 07/2013–09/2015	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: k. A. ▪ Behandlung: 24 Monate ▪ Nachbeobachtung: k. A. ▪ Extension^y: 2 Jahre 	primär / sekundär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Knochenmarker ▪ BMD (LWS, Hüfte) ▪ Frakturen^z ▪ Nebenwirkungen
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. Die Zuordnung als primärer oder sekundärer Endpunkt geht allerdings nicht für alle Studien aus den vorliegenden Unterlagen hervor. Dies ist in der vorliegenden Tabelle über die Angabe „primär / sekundär“ gekennzeichnet.</p> <p>b. keine Angaben zur Verblindung</p> <p>c. gemessen mit DXA, Hologic</p> <p>d. Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>e. gemessen mit DXA / DEXA, Lunar-DPX</p> <p>f. gemessen mit DXA, Hologic oder Lunar-DPX</p> <p>g. Änderung des Studiendesigns von 2 Jahre doppelblind +1 Jahr offen in 3 Jahre doppelblind mit erneuter Einverständniserklärung, insgesamt 14 Patientinnen erhielten im 3. Jahr offen Alendronat 5 mg/Tag wegen fehlender Einverständniserklärung.</p> <p>h. Die Extension / en ist / sind für die Bewertung nicht relevant und wird / werden in den folgenden Tabellen nicht weiter berücksichtigt.</p> <p>i. ausgewertet als UE</p> <p>j. Änderung des Studiendesigns von 2 Jahre doppelblind +1 Jahr offen in 3 Jahre doppelblind mit erneuter Einverständniserklärung, insgesamt 12 Patientinnen erhielten im 3. Jahr offen Alendronat 5 mg/Tag wegen fehlender Einverständniserklärung.</p>						

Tabelle 59: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (N)	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer	Relevante Endpunkte ^a
<p>k. Patientinnen und behandelnde Ärztinnen und Ärzte blieben während der gesamten Studiendauer verblindet (doppelblind). Dreifachblind bezieht sich zusätzlich auf bestimmte Mitarbeiter des Sponsors, die für eine geplante Interimsanalyse nach dem ersten Jahr entblindet wurden.</p> <p>l. Diskrepante Angaben in den Registereinträgen von CTgov [71] und EudraCT [72] und den Publikationen. Die Publikationen von Naylor et al. [223] und Gossiel et al. [222] geben als Messort statt Hüfte den proximalen Femur an.</p> <p>m. Diese Gruppe wurde zur Generierung robuster Referenzintervalle für alle Messgrößen eingeschlossen (laut Publikation von Paggiosi 2014 [35]). Diese Gruppe hat keine Intervention erhalten. Sie ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>n. gemessen mit DXA (keine weiteren Angaben)</p> <p>o. gemessen mit DXA Osteocore II Osteodensitometer (Medilink, France)</p> <p>p. nur für Alendronat</p> <p>q. basierend auf MW von 80 % junger Erwachsener in Japan (DXA [Hologic] gemäß den Diagnosekriterien für die primäre Osteoporose in Japan)</p> <p>r. gemessen mit DXA, Hologic, Lunar oder Norland</p> <p>s. gemessen mit DXA, Lunar (in Guanabens et al. [34] Messort für T-Wert bei den Ein- und Ausschlusskriterien nicht angegeben)</p> <p>t. Die Beurteilung der BMD-Messungen und der Knochenmarker-Reihen fand verblindet statt, ansonsten keine weiteren Angaben zur Verblindung.</p> <p>u. gemäß den Diagnosekriterien für primäre Osteoporose der Japanischen Gesellschaft für Knochen und Mineralforschung</p> <p>v. gemessen mit DXA, Lunar</p> <p>w. MW des BMD T-Wertes jeweils von linker und rechter Hüfte</p> <p>x. „niedrig“ nicht genau definiert</p> <p>y. Die Daten aus der Extensionsstudie sind nicht verwertbar, da 17 zusätzliche Patientinnen (mit einem BMD T-Wert < -2,5 SD gemessen an LWS und / oder beiden Hüften) eingeschlossen wurden, die Ergebnisse für die Patientinnen, welche die gesamten 48 Monate an der Studie teilgenommen haben, aber nicht separat berichtet werden. Die Extension wird in den folgenden Tabellen nicht weiter berücksichtigt.</p> <p>z. ausgewertet als SUE</p> <p>BMD: Bone mineral Density (Knochendichte); CTgov: ClinicalTrials.gov; DPX: dual photon X-Ray; DXA, DEXA: Dual-energy X-ray absorptiometry; E: Extension; EudraCT: European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials; k. A.: keine Angabe; LWK: Lendenwirbelkörper; LWS: Lendenwirbelsäule; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter bzw. eingeschlossener Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; WS: Wirbelsäule</p>						

A9.2 Charakterisierung der Interventionen

Tabelle 60: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Interventionen	Begleittherapie
Bisphosphonate, Alendronat		
Carfora 1998	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alendronat 10 mg/Tag, oral ▪ Placebo <p><i>Einnahme nüchtern $\geq 1,5$ Stunden vor dem Frühstück</i></p> <p>+ Kalzium 500 mg/Tag <i>Einnahme ≥ 4 Stunden nach der Studienmedikation</i></p>	<i>k. A.</i>
Frediani 1998	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alendronat 10 mg/Tag, oral + Calcitriol 2-mal 0,25 μg/Tag, oral ▪ Calcitriol 2-mal 0,25 μg/Tag, oral <p><i>Einnahme: Alendronat morgens 30 Minuten vor dem Frühstück</i></p>	<u>nicht erlaubt:</u> <i>s. Ausschlusskriterien</i>
Gonelli 1999	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alendronat 10 mg/Tag, oral + Kalzium 1000 mg/Tag, oral ▪ Kalzium 1000 mg/Tag, oral <p><i>Einnahme:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alendronat: nüchtern ≥ 30 Minuten vor dem Frühstück; nach der Einnahme Beibehalten der aufrechten Position für 30 Minuten ▪ Kalzium: mit der Abendmahlzeit 	<u>nicht erlaubt:</u> <i>s. Ausschlusskriterien</i>
MK0217-035	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alendronat 10 mg/Tag, oral ▪ Placebo, oral <p><i>Einnahme vorzugsweise morgens nüchtern ≥ 1 Stunde vor dem Frühstück [oder ≥ 3 Stunden nach dem Frühstück und ≥ 1 Stunde vor der nächsten Mahlzeit oder dem nächsten Getränk (außer Wasser)]; nach der Einnahme Beibehalten der aufrechten Position für ≥ 1 Stunde</i></p> <p><i>Therapieunterbrechungen waren im Ausnahmefall ≤ 7 Tage innerhalb eines 3-Monate-Zeitraums erlaubt</i></p> <p>+ Kalzium 500 mg/Tag mit einer Mahlzeit (vorzugsweise abends, ≥ 4 Stunden vor oder nach der Studienmedikation)</p>	<u>nicht erlaubt:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zusätzliche Kalziumsupplementierung ▪ weitere: s. Ausschlusskriterien

Tabelle 60: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Interventionen	Begleittherapie
MK0217-037	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alendronat 10 mg/Tag, oral ▪ Placebo, oral <p>Einnahme vorzugsweise morgens nüchtern ≥ 1 Stunde vor dem Frühstück [oder ≥ 3 Stunden nach dem Frühstück und ≥ 1 Stunde vor der nächsten Mahlzeit oder dem nächsten Getränk (außer Wasser)]; nach der Einnahme Beibehalten der aufrechten Position für ≥ 1 Stunde</p> <p>+ Kalzium 500 mg/Tag mit einer Mahlzeit (vorzugsweise abends, ≥ 4 Stunden vor oder nach der Studienmedikation)</p>	<p><u>nicht erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zusätzliche Kalziumsupplementierung ▪ weitere: s. Ausschlusskriterien
MK0217-041	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alendronat 10 mg/Tag, oral ▪ Placebo, oral <p>Einnahme morgens nüchtern ≥ 1 Stunde vor dem Frühstück (vorzugsweise) oder ≥ 2 Stunden nach dem Frühstück und ≥ 1 Stunde vor der nächsten Mahlzeit oder dem nächsten Getränk (außer Wasser)</p> <p>Therapieunterbrechungen waren im Ausnahmefall ≤ 2 Wochen innerhalb eines 3-Monate-Zeitraums erlaubt.</p> <p>+ Kalzium 500 mg/Tag mit einer Mahlzeit (abends)</p>	<p><u>nicht erlaubt:</u></p> <p>s. Ausschlusskriterien</p>
MK0217-063	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alendronat 10 mg/Tag, oral ▪ Placebo, oral <p>Einnahme morgens ≥ 30 Minuten vor einer Mahlzeit, einem Getränk (außer Wasser) oder vor anderen Medikamenten; nach der Einnahme Beibehalten der aufrechten Position für ≥ 1 Stunde</p> <p>Therapieunterbrechungen waren im Ausnahmefall ≤ 20 Tage innerhalb eines 3-Monate-Zeitraums erlaubt.</p> <p>+ Kalzium 250 mg/Vitamin D 125 IU, 2 Tabletten/Tag mit einer Mahlzeit abends, ≥ 4 Stunden vor oder nach der Studienmedikation</p>	<p><u>erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ NSAID in stabiler Dosierung <p><u>nicht erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ s. Ausschlusskriterien

Tabelle 60: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Interventionen	Begleittherapie
MK0217-072	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alendronat 10 mg/Tag, oral ▪ Placebo, oral <p><i>Alendronat: Einnahme morgens nüchtern ≥ 30 Minuten vor einer Mahlzeit, einem Getränk (außer Wasser) oder vor anderen Medikamenten; nach der Einnahme Beibehalten der aufrechten Position für ≥ 30 Minuten</i></p> <p><i>Therapieunterbrechungen waren im Ausnahmefall ≤ 21 Tage innerhalb eines 3-Monate-Zeitraums erlaubt</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen mit Kalziumaufnahme < 1000 mg/Tag über die Nahrung: Kalzium 250 mg/Vitamin D 125 IU, 2 Tabletten/Tag mit einer Mahlzeit abends oder aufgeteilt auf 2 Dosen mit anderen Mahlzeiten (außer Frühstück); ≥ 2 Stunden nach der Alendronat oder Placebo-Einnahme (bei Intoleranz des Kombipräparates waren andere Kalzium-Präparate ≤ 500 mg erlaubt) ▪ Patientinnen mit Kalziumaufnahme ≥ 1000 mg/Tag über die Nahrung: keine Kalziumsupplementierung ▪ zusätzliche Supplementierung mit Vitamin D ≤ 400 IU/Tag, falls vom Prüfarzt als indiziert erachtet <p><u>nicht erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ s. Ausschlusskriterien
Muscoso 2004	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alendronat 10 mg/Tag, oral ▪ Risedronat, 5 mg/Tag, oral <p><i>Einnahme: alle Tabletten: nüchtern</i></p> <p>+ Kalzium 1 g/Tag + Vitamin D 800 IU/Tag</p>	k. A.
TRIO	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alendronat 70 mg/Woche, oral ▪ Ibandronat 150 mg/Monat, oral ▪ Risedronat 35 mg/Woche, oral <p>+ Kalzium 1200 mg/Tag + Vitamin D3 800 IU/Tag Einnahme ab 1 Woche vor Start der Studienmedikation</p>	<u>nicht erlaubt:</u> s. Ausschlusskriterien
Bisphosphonate, Zoledronat		
Bai 2013	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zoledronat 5 mg/Jahr, i. v. ▪ Placebo, aktiviertes Vitamin D3, 0,25 mg/Jahr. i. v. <p>+ Kalzium 600 mg/Tag + Vitamin D 400 IU/Tag</p>	<u>nicht erlaubt:</u> s. Ausschlusskriterien

Tabelle 60: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Interventionen	Begleittherapie
HORIZON-PFT	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zoledronat 5 mg/Jahr, i. v. ▪ Placebo <p>i. v. über 15 Minuten</p> <p>Therapieunterbrechung bei</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Serum-Kalzium-Spiegel vor der Intervention < 8 mg/dL (2 mmol/L) ▪ Kreatinin-Clearance < 30 mL/min nach Ermessen der Prüferin / des Prüfers <p>+ Kalzium 1000–1500 mg/Tag + Vitamin D 400–1200 IU/Tag</p>	<p><u>erlaubt für Stratum II:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ HRT, SERMs, Calcitonin, Tibolon, Tamoxifen, Ipriflavon, Dehydroepiandrosteron, Medroxyprogesteron <p><u>nicht erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ s. Ausschlusskriterien, außer <ul style="list-style-type: none"> ▫ systemische Kortikosteroide (diese waren sowohl oral als auch i. v. erlaubt)
Liang 2017	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zoledronat, 5 mg/Jahr, i. v. ▪ Placebo i. v. <p>+ 1 Tablette Caltrate-D/Tag^a</p>	<p><u>nicht erlaubt:</u></p> <p>s. Ausschlusskriterien</p>
Denosumab		
DIRECT	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Denosumab 60 mg alle 6 Monate, s. c. für 36 Monate ▪ Placebo für 24 Monate, s. c., anschließend Denosumab für 12 Monate, s. c. <p>+ Kalzium ≥ 600 mg/Tag für 24 Monate + Vitamin D ≥ 400 IU/Tag für 24 Monate</p>	<p><u>nicht erlaubt:</u></p> <p>s. Ausschlusskriterien</p>
FREEDOM	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Denosumab 60 mg alle 6 Monate, s. c. ▪ Placebo <p>+ Kalzium ≥ 1 g/Tag + Vitamin D ≥ 400 IU/Tag oder ≥ 800 IU/Tag abhängig vom Blutwert</p>	<p><u>nicht erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ s. Ausschlusskriterien und zusätzlich: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Corticotropin ▫ Wachstumshormone ▫ Cinacalcet ▫ Aluminium und Lithium ▫ Proteaseinhibitoren ▫ Heparin > 7 Tage ▫ Aromataseinhibitoren ▫ Antikonvulsiva (Benzodiazepine waren erlaubt) ▫ Methotrexat ▫ Chemotherapie ▫ Gonadotropin-releasing Hormon Agonisten

Tabelle 60: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehreseitige Tabelle)

Studie	Interventionen	Begleittherapie
Teriparatid		
VERO	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Teriparatid 20 µg/Tag, s. c. ▪ Risedronat 35 mg/Woche, oral <p>Tabletten: Einnahme morgens \geq 30 Minuten vor einer Mahlzeit, einem Getränk (außer Wasser) und vor anderen Medikamenten (einschl. Kalzium und Vitamin D)</p> <p>Therapieabbruch, wenn Serum-Kalziumspiegel \geq 10,6 mg/dL nach Ende der Kalzium-Supplementierung</p> <p>+ Kalzium 500–1000 mg/Tag + Vitamin D 400–800 IU/Tag Einnahme ab dem Screening</p>	<p><u>nicht erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bisphosphonate ▪ SERMs ▪ Calcitonin ▪ Östrogen, Analoga, Agonisten, Antagonisten ▪ Tibolon ▪ Progesterin ▪ Androgene ▪ Strontiumranelat ▪ aktive Vitamin D3 Analoga ▪ außerdem: alle in den Ausschlusskriterien aufgelisteten Präparate
Direktvergleich, Bisphosphonate		
Guanabens 2013	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alendronat 70 mg/Woche, oral ▪ Ibandronat 150 mg/Monat, oral <p>Einnahme morgens nüchtern in aufrechter Position</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alendronat: \geq 30 Minuten vor dem Frühstück ▪ Ibandronat: \geq 60 Minuten vor dem Frühstück <p>+ Kalzium 1000 mg/Tag + 25-OH-Vitamin D 266 µg alle 2 Wochen + Ursodesoxycholsäure 14–16 mg/kg/Tag</p>	<p><u>nicht erlaubt:</u> s. Ausschlusskriterien</p>
Tan 2016	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alendronat 70 mg/Woche, oral ▪ Zoledronat 5 mg/Jahr, i. v. 	<p><u>nicht erlaubt:</u> s. Ausschlusskriterien</p>
Direktvergleich, Denosumab vs. Denosumab + Teriparatid		
Nakamura 2017	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Denosumab 60 mg alle 6 Monate, s. c. ▪ Denosumab 60 mg alle 6 Monate, s. c. + Teriparatid 20 µg/Tag, s. c. <p>Beginn der Denosumab-Therapie im Kombiarm: \leq 1 Woche nach Start der Teriparatid-Therapie</p> <p>+ Kombitablette: Kalzium 762,5 mg/Cholecalciferol 200 IU/Magnesium 59,2 mg, 2-mal täglich</p>	k. A.
<p>a. keine Angaben zur Dosierung von Kalzium und Vitamin D</p> <p>25-OH-Vitamin: 25-Hydroxy-Vitamin; HRT: Hormonersatztherapie; IU: Internationale Einheiten; i. v.: intravenös; k. A.: keine Angabe; NSAID: nichtsteroidales, entzündungshemmendes Medikament; s. c.: subkutan; SERM: selektiver Östrogenrezeptor Modulator</p>		

A9.3 Population gemäß Studienplanung

Tabelle 61: Population gemäß Studienplanung (mehrseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Bisphosphonate, Alendronat		
Carfora 1998	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Frauen ▪ Alter: 44–73 Jahre ▪ postmenopausal seit 5 Jahren ▪ BMD T-Wert^a $\leq -2,5$ SD gemessen an der LWS 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ sekundäre Osteoporose (Therapie mit Glukokortikoiden) ▪ andere metabolische Knochenerkrankungen ▪ aktive Ulkuskrankheit ▪ abnormale Leberfunktion
Frediani 1998	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Frauen ▪ 45–75 Jahre ▪ postmenopausal ▪ BMD T-Wert^b $< -2,5$ SD gemessen am Gesamtskelett 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ schwere Begleiterkrankungen ▪ Behandlung mit Medikamenten, die den Knochenstoffwechsel beeinflussen
Gonelli 1999	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Frauen ▪ Alter: 44–70 Jahre ▪ postmenopausal seit ≥ 2 Jahren ▪ BMD T-Wert^a $\leq -2,5$ SD gemessen an LWS ▪ ≤ 15 % unter oder ≤ 30 % über dem idealen Körpergewicht 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ andere mineral-metabolische Erkrankungen ▪ chirurgisch induzierte Menopause ▪ frühere Behandlung mit <ul style="list-style-type: none"> ▫ Calcitonin ▫ Bisphosphonaten ▫ Östrogen ▪ Behandlung mit <ul style="list-style-type: none"> ▫ Antikonvulsiva ▫ Kortikosteroiden ▫ Thyroidhormonen ▫ Diuretika ▪ Alkohol > 300 g/Woche, Zigaretten > 15/Tag
MK0217-035	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Frauen ▪ 45–80 Jahre ▪ postmenopausal seit ≥ 5 Jahren ▪ BMD^a $\leq 0,80$ g/cm² entsprechend einem T-Wert von $\leq -2,5$ SD gemessen an der LWS ▪ ≤ 15 % unter oder ≤ 30 % über dem idealen Körpergewicht 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ > 1 LWK-Fraktur oder mit Osteoporose assoziierter Fraktur des proximalen Femurs ▪ aktive rheumatoide Arthritis ▪ andere metabolische Knochenerkrankungen ▪ aktive Krebserkrankungen ▪ Behandlung mit: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Bisphosphonaten ▫ Fluorid (> 1 mg/Tag) ▫ Vitamin A > 5000 IU/Tag ▫ Vitamin D > 400 IU/Tag ▫ Antikonvulsiva, phosphatbindenden Antazida ▫ < 1 Jahr vor Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> - Östrogen - anabolischen Steroiden - Calcitonin - Progestin ▫ Glukokortikoiden (> 5 mg/Tag Prednison oder Äquivalent bei > 2 Wochen Behandlungsdauer)

Tabelle 61: Population gemäß Studienplanung (mehrseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
MK0217-037	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Frauen ▪ 45–80 Jahre ▪ postmenopausal seit ≥ 5 Jahren ▪ $BMD^a < 0,80 \text{ g/cm}^2$ entsprechend einem T-Wert $\leq -2,5 \text{ SD}$ gemessen an der LWS ▪ $\leq 15 \%$ unter oder $\leq 30 \%$ über dem idealen Körpergewicht 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ > 1 LWK-Fraktur oder mit Osteoporose assoziierte Fraktur des proximalen Femurs ▪ aktive Rheumatoide Arthritis ▪ andere metabolische Knochenerkrankungen ▪ aktive Krebserkrankungen ▪ Behandlung mit: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Bisphosphonaten ▫ Fluorid ($> 1 \text{ mg/Tag}$) ▫ Vitamin A $> 5000 \text{ IU/Tag}$ ▫ Vitamin D $> 400 \text{ IU/Tag}$ ▫ Antikonvulsiva, phosphatbindenden Antazida ▫ < 1 Jahr vor Studienbeginn <ul style="list-style-type: none"> - Östrogen - anabolischen Steroiden - Calcitonin - Progesterin ▫ Glukokortikoiden ($> 5 \text{ mg/Tag}$ Prednison bei > 2 Wochen Behandlungsdauer)
MK0217-041	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Frauen ▪ 50–75 Jahre ▪ postmenopausal ≥ 4 Jahre ▪ verminderte Knochendichte: $BMD \leq 0,86 \text{ g/cm}^2$ (Hologic) entsprechend einem T-Wert $\leq -2,5 \text{ SD}$ gemessen an der LWS^c ▪ $\leq 15 \%$ unter oder $\leq 30 \%$ über dem idealen Körpergewicht 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ > 1 LWK-Fraktur ▪ andere metabolische Knochenerkrankungen ▪ aktive rheumatoide Arthritis ▪ aktive Krebserkrankung ▪ Behandlung mit: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Bisphosphonaten ▫ Fluorid ($> 1 \text{ mg/Tag}$) ▫ Vitamin A $\geq 5000 \text{ U/Tag}$ ▫ Vitamin D $\geq 1000 \text{ U/Tag}$ ▫ Antikonvulsiva, phosphatbindenden Antazida ▫ Calcitonin ≤ 3 Monate vor Studienbeginn ▫ ≤ 6 Monate vor Studienbeginn bei > 2 Wochen Behandlungsdauer: <ul style="list-style-type: none"> - Östrogen - anabolischen Steroiden - Glukokortikoiden ▫ Progesterin

Tabelle 61: Population gemäß Studienplanung (mehrseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
MK0217-063	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Frauen afrikanisch-amerikanischer Abstammung ▪ 45–80 Jahre ▪ postmenopausal ≥ 3 Jahre ▪ verminderte Knochendichte: $BMD \leq 0,86 \text{ g/cm}^2$ (Hologic), entsprechend einem T-Wert $\leq -2,5$ SD gemessen an der LWS^d 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ > 1 LWK 1–4- Fraktur ▪ andere metabolische Knochenerkrankungen ▪ aktive rheumatoide Arthritis ▪ aktuelle aktive Krebserkrankung ▪ Behandlung mit: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Bisphosphonaten ▫ Fluoriden ($> 1 \text{ mg/Tag}$) ▫ Vitamin A $\geq 10\,000 \text{ IU/Tag}$ ▫ Vitamin D $\geq 800 \text{ IU/Tag}$ ▫ Antikonvulsiva ▫ phosphatbindenden Antazida ▫ ≤ 6 Monate vor Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> - Östrogen für > 1 Monat - anabolischen Steroiden - Glukokortikoiden (Prednison $> 5 \text{ mg/Tag}$ oder Äquivalent) für > 2 Wochen - Calcitonin - Progestin
MK0217-072	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Frauen ▪ 45–75 Jahre ▪ Hysterektomie ≥ 3 Monate vor Studienbeginn ▪ postmenopausal ≥ 3 Jahre ▪ verminderte Knochendichte der LWS: $BMD \leq 0,86 \text{ g/cm}^2$ (Hologic) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ > 1 LWK 1–4- Fraktur ▪ andere metabolische Knochenerkrankungen ▪ aktive rheumatoide Arthritis ▪ aktive Krebserkrankung oder unabhängig vom Status: Leukämie, Lymphom, myeloproliferative Erkrankung, Endometriumkarzinom, Brustkrebs oder anderes östrogensensitives Tumor ▪ bei Screening: 25-OH-Vitamin D3 $< 50\%$ des unteren Normalwertes ▪ Behandlung mit: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Bisphosphonaten für > 2 Wochen ▫ Fluorid $> 1 \text{ mg/Tag}$ und für ≥ 1 Monat ▫ Vitamin A $\geq 10\,000 \text{ IU/Tag}$ ▫ Vitamin D $\geq 800 \text{ IU/Tag}$ ▫ Antikonvulsiva ▫ phosphatbindenden Antazida ▫ ≤ 6 Monate vor Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> - Östrogen - anabolischen Steroiden - Calcitonin - Progestin - Glukokortikoiden ($> 7,5 \text{ mg/Tag}$ Prednison oder Äquivalent) für > 1 Monat
Muscoso 2004	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Frauen ▪ Alter: k. A. ▪ Menopause: k. A. ▪ BMD: k. A. 	k. A.

Tabelle 61: Population gemäß Studienplanung (mehrseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
TRIO	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Frauen ▪ < 85 Jahre ▪ postmenopausal seit > 5 Jahren ▪ BMD T-Wert^a <ul style="list-style-type: none"> ▫ $\leq -2,5$ SD gemessen an LWS und / oder Hüfte^c oder ▫ $\leq -1,0$ SD gemessen an LWS und / oder Hüfte^c <u>und</u> 1 niedrig-traumatische Fraktur ▪ $35 \text{ kg/m}^2 \geq \text{BMI} \geq 18 \text{ kg/m}^2$ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ sekundäre Osteoporose ▪ Krebserkrankungen ≤ 5 Jahre vor Studienbeginn (außer weißem Hautkrebs) ▪ chronische Nierenerkrankungen ▪ akute und chronische Lebererkrankungen ▪ Hyper- / Hypokalzämie ▪ Hyperthyroidismus ▪ Hyperparathyreodismus ▪ Serumkalziumspiegel $< 2,2 \text{ mmol/l}$ und PTH $> 75 \text{ ng/l}$ ▪ andere Erkrankungen und Medikamente, die den Knochenstoffwechsel beeinflussen ▪ Frakturen innerhalb der vergangenen 12 Monate ▪ Behandlung <ul style="list-style-type: none"> ▫ ≤ 12 Monate vor Studienbeginn mit <ul style="list-style-type: none"> - Bisphosphonaten - Fluorid (außer zur oralen Hygiene) - Strontium - SERMs - Isoflavone - HRT ▫ ≤ 1 Monat vor Studienbeginn mit Kalziumsupplementierung ▫ aktuell mit Glukokortikoiden ▪ Alkoholabusus
Bisphosphonate, Zoledronat		
Bai 2013	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chinesische Frauen ▪ Alter: k. A. ▪ postmenopausal ▪ BMD T-Wert^a <ul style="list-style-type: none"> ▫ $\leq -2,5$ SD gemessen am Schenkelhals <u>und</u> keine Wirbelfraktur oder ▫ $\leq -1,5$ SD gemessen am Schenkelhals <u>und</u> ≥ 2 radiologisch nachgewiesene Wirbelfrakturen^f 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ sekundäre Osteoporose ▪ andere metabolische Knochenerkrankungen ▪ bösartige Leber- / Nierenerkrankungen ▪ Behandlung <ul style="list-style-type: none"> ▫ mit systemischen Kortikosteroiden ≤ 1 Jahr vor Studienbeginn ▫ ≤ 6 Monate vor Studienbeginn mit: <ul style="list-style-type: none"> - Natriumfluorid - PTH - anabolischen Steroiden oder Wachstumshormonen ▪ Serumkalziumspiegel $> 11,0 \text{ mg/dl}$ und unbehandelte Hypokalzämie

Tabelle 61: Population gemäß Studienplanung (mehrseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
HORIZON-PFT	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Frauen ▪ 65–89 Jahre ▪ postmenopausal ▪ ≥ 2 milde oder ≥ 1 moderate Frakturen der WS und BMD T-Wert $\leq -1,5$ SD gemessen am Schenkelhals oder ▪ BMD T-Wert $\leq -2,5$ SD gemessen am Schenkelhals (mit oder ohne Frakturen der WS) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ andere metabolische Knochenerkrankungen ▪ Hypokalzämie (Serumkalzium < 8 mg/dL) oder Hyperkalzämie (Serumkalzium > 11 mg/dL) ▪ bilaterales künstliches Hüftgelenk ▪ neu diagnostizierte oder metastasierte Krebserkrankung ▪ Behandlung mit: <ul style="list-style-type: none"> ▫ oralen Bisphosphonaten <ul style="list-style-type: none"> - < 2 Jahre vor Studienbeginn bei > 48 Wochen Behandlungsdauer - < 1 Jahr vor Studienbeginn bei 8–48 Wochen Behandlungsdauer - < 6 Monate vor Studienbeginn bei 2–8 Wochen Behandlungsdauer - < 2 Monate vor Studienbeginn bei < 2 Wochen Behandlungsdauer ▫ i. v. Bisphosphonaten < 2 Jahre vor Studienbeginn Strontium ▫ PTH bei > 1 Woche Behandlungsdauer, oder < 6 Monate vor Studienbeginn bei ≤ 1 Woche Behandlungsdauer ▫ Fluorid bei > 3 Monaten Behandlungsdauer oder einer Gesamtdosis von > 1500 mg oder ≤ 2 Jahre vor Studienbeginn ▫ anabolische Steroide oder Wachstumshormone < 6 Monate vor Studienbeginn ▫ systemische Kortikosteroide < 1 Jahr vor Studienbeginn <p><u>zusätzlich für Stratum 1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlung mit: HRT, SERMs, Calcitonin, Tibolon, Tamoxifen, Ipriflavon, Dehydroepiandrosteron, Medroxyprogesteron <ul style="list-style-type: none"> ▫ < 1 Jahr vor Studienbeginn bei > 26 Wochen Behandlungsdauer ▫ < 6 Monate vor Studienbeginn bei 12–8 Wochen Behandlungsdauer ▫ < 3 Monate vor Studienbeginn bei 4–12 Wochen Behandlungsdauer ▫ < 1 Monate vor Studienbeginn bei < 4 Wochen Behandlungsdauer

Tabelle 61: Population gemäß Studienplanung (mehrseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Liang 2017	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chinesische Frauen ▪ 50–65 Jahre ▪ postmenopausal ▪ BMD T-Wert^g: –2,5 SD bis –3,3 SD gemessen an der LWS ▪ hohes Frakturrisiko 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ andere Erkrankungen, die den Knochen- / Kalziumstoffwechsel stark beeinflussen, z. B.: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Diabetes ▫ rheumatoide Arthritis ▫ multiples Myelom ▫ Knochentumoren ▪ schwere Erkrankungen des Herzens, der zerebralen Gefäße oder des blutbildenden Systems ▪ schwere Leber- / Nierenfunktionsstörungen ▪ ≤ 6 Monate vor Studienbeginn Behandlung mit <ul style="list-style-type: none"> ▫ Bisphosphonaten ▫ Östrogen ▫ Steroiden ▫ Calcitonin ▫ PTH ▫ Fluorid ▫ Vitamin D ▫ Antikonvulsiva ▫ Diuretika
Denosumab		
DIRECT	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Japanische Frauen und Männer ▪ ≥ 50 Jahre ▪ Frauen: postmenopausal ▪ BMD T-Wert < –1,7 SD gemessen an der LWS oder < –1,6 SD gemessen an der Hüfte^{a, h} ▪ 1–4 bestehende Wirbelfrakturen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ > 2 moderate und / oder jegliche schwere Wirbelfrakturenⁱ ▪ rheumatoide Arthritis ▪ Paget Krankheit ▪ Hyper- / Hypokalzämie ▪ Hyper- / Hypoparathyreodismus ▪ Behandlung <ul style="list-style-type: none"> ▫ mit oralen Bisphosphonaten für > 3 Jahre oder ≤ 6 Monate vor Studienbeginn für ≥ 2 Wochen ▫ ≤ 6 Wochen vor Studienbeginn mit <ul style="list-style-type: none"> - Östrogenrezeptor-Modulatoren - Calcitonin - HRT - Teriparatid

Tabelle 61: Population gemäß Studienplanung (mehrseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
FREEDOM	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Frauen ▪ 60–90 Jahre ▪ postmenopausal ▪ BMD Werte (Hologic) <ul style="list-style-type: none"> ▫ $< 0,772 \text{ g/cm}^2$ an der LWS oder ▫ $< 0,637 \text{ g/cm}^2$ an der Hüfte ▫ entsprechend einem BMD T-Wert $< -2,5$ SD gemessen an der LWS oder Hüfte 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ BMD T-Wert $< -4,0$ SD gemessen an der LWS oder Hüfte, oder beide ▪ ≥ 1 schwere oder ≥ 2 moderate Frakturen der WS ▪ Hypokalzämie (Albumin-korrigierter Serumkalziumspiegel $< 8,5 \text{ mg/dL}$) ▪ Vitamin D Mangel (25-OH-Vitamin D $< 12 \text{ ng/mL}$) ▪ andere metabolische Knochenerkrankungen ▪ rheumatoide Arthritis ▪ Krebserkrankung < 5 Jahre vor Studienbeginn ▪ Behandlung mit: <ul style="list-style-type: none"> ▫ oralen Bisphosphonaten <ul style="list-style-type: none"> - bei ≥ 3 Jahren Behandlungsdauer - bei > 3 Monaten bis 3 Jahren Behandlungsdauer < 1 Jahr vor Studienbeginn ▫ i. v. Bisphosphonaten, Fluorid, Strontium < 5 Jahre vor Studienbeginn ▫ < 6 Wochen vor Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> - PTH und Derivate - anabolischen Steroiden oder Testosteron - Glukokortikosteroiden ($> 5 \text{ mg/Tag}$ Prednison oder Äquivalent) bei > 10 Tage Behandlungsdauer - systemischer HRT - SERMs - Tibolon, Calcitonin, Calcitriol
Teriparatid		
VERO	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Frauen ▪ ≥ 45 Jahre ▪ postmenopausal seit ≥ 2 Jahren ▪ ≥ 2 moderate oder ≥ 1 schwere osteoporotische Fraktur ▪ BMD Werte (Hologic) <ul style="list-style-type: none"> ▫ an der Wirbelsäule $\leq 0,882 \text{ g/cm}^2$ ▫ an der Hüfte $\leq 0,759 \text{ g/cm}^2$ ▫ am Oberschenkelhals $\leq 0,678 \text{ g/cm}^2$ ▫ entsprechend einem BMD T-Wert $\leq -1,5$ SD 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ erhöhtes Risiko für Osteosarkom ▪ andere metabolische Knochenerkrankungen ▪ Osteonekrose des Kiefers oder atypische subtrochanterische oder diaphysäre Femurfrakturen in der Vergangenheit ▪ Hypokalzämie (Albumin-korrigierter Serumkalziumspiegel $< 8,0 \text{ mg/dL}$) oder Hyperkalzämie (Albumin-korrigierter Serumkalziumspiegel $\geq 10,6 \text{ mg/dL}$) ▪ schwerer Vitamin D Mangel (25-OH-Vitamin D $< 9,2 \text{ ng/mL}$) ▪ Krebserkrankung < 5 Jahre vor Studienbeginn ▪ Behandlung mit: <ul style="list-style-type: none"> ▫ PTH und Analoga ▫ Zoledronat i. v. < 12 Monate vor Studienbeginn ▫ Ibandronat i. v. oder Pamidronat i. v. < 3 Monate vor Studienbeginn ▫ Denosumab s. c. < 6 Monate vor Studienbeginn ▫ Fluorid < 6 Monate vor Therapiebeginn

Tabelle 61: Population gemäß Studienplanung (mehrseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Direktvergleich, Bisphosphonate		
Guanabens 2013	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Frauen ▪ Alter: k. A. ▪ postmenopausal ▪ BMD T-Wert^l: <ul style="list-style-type: none"> ▫ $\leq -2,5$ SD oder ▫ $-2,5$ SD < BMD T-Wert < -1 SD <u>und</u> ≥ 1 Fragilitätsfraktur ▪ primär biliäre Zirrhose 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ hepatische Enzephalopathie ▪ Totalbilirubin > 6 mg/dl ▪ Aszites ▪ frühere gastrointestinale Blutungen oder bekanntes Magengeschwür ▪ symptomatische Hiatus-Hernie ▪ Niereninsuffizienz (Kreatininspiegel > 1,5 mg/dl) ▪ Behandlung mit: <ul style="list-style-type: none"> ▫ oralen Bisphosphonaten ≤ 12 Monate vor Studieneintritt ▫ HRT ≤ 6 Monate vor Studieneintritt
Tan 2016	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chinesische Frauen ▪ Alter: k. A. ▪ postmenopausal ▪ BMD T-Wert^a $\leq -2,5$ SD gemessen an LWS, Hüfte und Schenkelhals 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ sekundäre Osteoporose ▪ andere metabolische Knochenerkrankungen ▪ rheumatische Erkrankungen ▪ multiples Myelom ▪ schwere Leber- / Nierenerkrankungen ▪ Herzerkrankung ▪ Langzeitbehandlung mit Glukokortikoiden ▪ ≤ 1 Jahr vor Studieneintritt Behandlung mit <ul style="list-style-type: none"> ▫ Bisphosphonaten ▫ Calcitonin ▫ hohen Dosen Vitamin D
Direktvergleich, Denosumab vs. Denosumab + Teriparatid		
Nakamura 2017	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Japanische Frauen und Männer^k ▪ Alter: k. A. ▪ Frauen: postmenopausal ▪ BMD T-Wert^l < $-3,0$ SD gemessen an beiden Hüften^m und / oder niedrigerⁿ BMD T-Wert^l gemessen an der LWS ▪ therapienaiv 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ chronische Niereninsuffizienz (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate < 40 ml/min pro 1,73 m²) ▪ andere metabolische Knochenerkrankungen ▪ Diabetes mellitus ▪ Frakturen ≤ 1 Jahr vor Studienbeginn

Tabelle 61: Population gemäß Studienplanung (mehrseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
	a. gemessen mit DXA, Hologic	
	b. gemessen mit DXA, Lunar-DPX	
	c. bezogen auf den Mittelwert bei prämenopausalen kaukasischen Frauen	
	d. basierend auf dem geschätzten Durchschnitt von prämenopausalen schwarzen Frauen	
	e. diskrepante Angaben in den Registereinträgen von CTgov [71] und EudraCT [72]] und den Publikationen; die Publikationen von Naylor et al. [223] und Gossiel et al. [222] geben als Messort statt Hüfte den proximalen Femur an.	
	f. Höhenminderung eines Wirbels um $\geq 20\%$ (Minimum 4 mm), bestätigt durch die semiquantitative Untersuchungsmethode nach Genant et al. [244]	
	g. gemessen mit DXA Osteocore II Osteodensitometer (Medilink, France)	
	h. basierend auf MW von 80 % junger Erwachsener in Japan (DXA [Hologic] gemäß den Diagnosekriterien für die primäre Osteoporose in Japan)	
	i. radiologisch bestätigt durch semiquantitatives Grading nach Genant et al. [244]	
	j. gemessen mit DXA, Lunar (in Publikation Messort für T-Wert bei den Ein- und Ausschlusskriterien nicht angegeben)	
	k. Die 3 Männer (im Kombinationsarm) wurden von der finalen Analyse ausgeschlossen um einen Geschlechterbias zu vermeiden.	
	l. gemessen mit DXA, Lunar	
	m. MW des BMD T-Wertes jeweils von linker und rechter Hüfte	
	n. „niedrig“ nicht genau definiert	
	25-OH-Vitamin: 25-Hydroxy-Vitamin; BMD: Bone mineral density (Knochendichte); BMI: Body-Mass-Index; CTgov: ClinicalTrials.gov; DPX: dual photon X-Ray; DXA: Dual-energy X-ray absorptiometry; EudraCT: European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials; HRT: Hormonersatztherapie; IU: Internationale Einheiten; i. v.: intravenös; k. A.: keine Angabe; LWK: Lendenwirbelkörper; LWS: Lendenwirbelsäule; MW: Mittelwert; PTH: Parathyroidhormon; s. c.: subkutan; SD: Standardabweichung; SERM: selektiver Östrogenrezeptor-Modulator; WS: Wirbelsäule	

A9.4 Charakterisierung der Studienpopulationen

Tabelle 62: Charakterisierung der Studienpopulationen – Alter, Geschlecht und Abstammung (mehreseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N ^a	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Abstammung [kaukasisch / schwarz / asiatisch / andere ^b] %
Bisphosphonate, Alendronat				
Carfora 1998				
Alendronat 10 mg/Tag	34	k. A. ^c	100 / 0	k. A.
Placebo	34	k. A. ^c	100 / 0	k. A.
Frediani 1998				
Alendronat 10 mg/Tag + Calcitriol 0,5 µg/Tag	30	63 (6)	100 / 0	k. A.
Calcitriol 0,5 µg/Tag	30	63 (7)	100 / 0	k. A.
Gonelli 1999				
Alendronat 10 mg/Tag + Kalzium 1000 mg/Tag	50	60 (5)	100 / 0	k. A.
Kalzium 1000 mg/Tag	50	59 (4)	100 / 0	k. A.
MK0217-035				
Alendronat 10 mg/Tag	94	64 (6)	100 / 0	kaukasisch: 92,6
Placebo	192	64 (7)	100 / 0	kaukasisch: 91,1
MK0217-037				
Alendronat 10 mg/Tag	102	63 (7)	100 / 0	kaukasisch: 82,4
Placebo	205	63 (7)	100 / 0	kaukasisch: 84,4
MK0217-041				
Alendronat 10 mg/Tag	68	59 (6)	100 / 0	kaukasisch: 100
Placebo	71	60 (6)	100 / 0	kaukasisch: 100
MK0217-063				
Alendronat 10 mg/Tag	32	66 (9)	100 / 0	schwarz: 100
Placebo	33	66 (9)	100 / 0	schwarz: 100
MK0217-072				
Alendronat 10 mg/Tag	92	61 (8)	100 / 0	kaukasisch: 92,4 schwarz: 1,1 asiatisch: 0 andere: 6,5 ^d
Placebo	50	62 (9)	100 / 0	kaukasisch: 88,0 schwarz: 6,0 asiatisch: 0 andere: 6 ^d
Muscoso 2004				
Alendronat 10 mg/Tag	1000	71 (8 ^e)	100 / 0	k. A.
Risedronat, 5 mg/Tag	100	66 (9 ^f)	100 / 0	k. A.
TRIO				
Alendronat 70 mg/Woche	57	68 (8)	100 / 0	k. A.
Ibandronat 150 mg/Monat	57	67 (7)	100 / 0	k. A.
Risedronat 35 mg/Woche	58	67 (7)	100 / 0	k. A.

Tabelle 62: Charakterisierung der Studienpopulationen – Alter, Geschlecht und Abstammung (mehreseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N ^a	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Abstammung [kaukasisch / schwarz / asiatisch / andere ^b] %
Bisphosphonate, Zoledronat				
Bai 2013				
Zoledronat 5 mg/Jahr	242	57 (7)	100 / 0	asiatisch: 100 andere: 0
Placebo	241	57 (6)	100 / 0	asiatisch: 100 andere: 0
HORIZON-PFT				
Zoledronat	3875	73 (5)	100 / 0	kaukasisch: 78,8 schwarz: 0,4 asiatisch: 14,5 ^d andere: 6,3 ^d
Placebo	3861	73 (5)	100 / 0	kaukasisch: 79,1 schwarz: 0,4 asiatisch: 14,5 ^d andere: 6,0 ^d
Liang 2017				
Zoledronat, 5 mg/Jahr	175	57 (3)	100 / 0	asiatisch: 100
Placebo	110	57 (3)	100 / 0	asiatisch: 100
Denosumab				
DIRECT				
Denosumab 60 mg alle 6 Monate	500	70 (7)	95 / 5	asiatisch: 100 andere: 0
Placebo alle 6 Monate	511	69 (8)	95 / 5	asiatisch: 100 andere: 0
FREEDOM				
Denosumab	3902	72 (5)	100 / 0	kaukasisch: 92,5 schwarz: 0,8 asiatisch: 0,4 ^d andere: 6,4 ^d
Placebo	3906	72 (5)	100 / 0	kaukasisch: 92,9 schwarz: 0,7 asiatisch: 0,3 ^d andere: 6,0 ^d
Teriparatid				
VERO				
Teriparatid	680	73 (9)	100 / 0	kaukasisch: 98,5 schwarz: 0,7 asiatisch: 0,6 andere: 0,1
Risedronat	680	72 (9)	100 / 0	kaukasisch: 96,0 schwarz: 2,2 asiatisch: 1,2 andere: 0,5 ^d

Tabelle 62: Charakterisierung der Studienpopulationen – Alter, Geschlecht und Abstammung (mehreseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N ^a	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Abstammung [kaukasisch / schwarz / asiatisch / andere ^b] %
Direktvergleich, Bisphosphonate				
Guanabens 2013				
Alendronat 70 mg/Woche	22	64 (2) ^g	100 / 0	k. A.
Ibandronat 150 mg/Monat	20	66 (2) ^g	100 / 0	k. A.
Tan 2016				
Alendronat 70 mg/Woche	53	68 (9) ^g	100 / 0	asiatisch: 100
Zoledronat 5 mg/Jahr	52	68 (9) ^g	100 / 0	asiatisch: 100
Direktvergleich, Denosumab vs. Denosumab + Teriparatid				
Nakamura 2017				
Denosumab 60 mg	19	75 (2) ^h N = 13 ⁱ	84 ^d / 16 ^d	asiatisch: 100
Denosumab 60 mg + Teriparatid 20 µg/Tag	20	76 (1) ^h N = 17 ⁱ	95 ^d / 5 ^d	asiatisch: 100
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen. Angaben in dieser Tabelle, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant (> 10 %).</p> <p>b. darunter sonstige und unbekannt</p> <p>c. Das Alter lag im Minimum bei 44 Jahren und im Maximum bei 73 Jahren.</p> <p>d. eigene Berechnung</p> <p>e. vermutlich SD; uneindeutige Angaben, neben der hier gezeigten ist auch die Angabe 19 in der Publikation von Muscoso et al. [214] vorhanden.</p> <p>f. vermutlich SD</p> <p>g. Angaben vermutlich Mittelwert und Standardfehler</p> <p>h. Standardfehler</p> <p>i. Angaben beziehen sich auf die Patientinnen, die die Studie abgeschlossen haben.</p> <p>k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>				

Tabelle 63: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Frakturrisikofaktoren (mehreseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N ^a	Gewicht [kg] MW (SD)	Körpergröße [cm] MW (SD)	BMI [kg/m ²] MW (SD)	Gegenwärtiges Rauchen %
Bisphosphonate, Alendronat					
Carfora 1998					
Alendronat 10 mg/Tag	34	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo	34	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Frediani 1998					
Alendronat 10 mg/Tag + Calcitriol 0,5 µg/Tag	30	59,8 (6,1)	158,6 (4,2)	21,0 (2,7) ^b	k. A.
Calcitriol 0,5 µg/Tag	30	59,3 (6,0)	159 (4,0)	21,8 (2,3) ^b	k. A.
Gonelli 1999					
Alendronat 10 mg/Tag + Kalzium 1000 mg/Tag	50	60,1 (7,4)	161,3 (5,6)	k. A.	k. A. ^c
Kalzium 1000 mg/Tag	50	60,0 (7,9)	160,0 (4,6)	k. A.	k. A. ^c
MK0217-035					
Alendronat 10 mg/Tag	94	61 (10)	160 (7) ^d N = 86	23,3 (3,0) N = 86	10,6
Placebo	192	61 (10)	160 (6) ^d N = 175	23,8 (3,6) N = 175	8,3
MK0217-037					
Alendronat 10 mg/Tag	102	59 (8)	157 (6)	24,0 (3,2)	10,8
Placebo	205	60 (9)	157 (7)	24,4 (3,5)	9,8
MK0217-041					
Alendronat 10 mg/Tag	68	60 (7) ^d	160 (7)	23,2 (2,7)	19,1
Placebo	71	60 (8) ^d	160 (6)	23,3 (2,7)	9,9
MK0217-063					
Alendronat 10 mg/Tag	32	72 (13)	160 (8)	28,2 (4,4)	k. A. ^e
Placebo	33	69 (12)	159 (7)	27,2 (4,8)	k. A. ^e
MK0217-072					
Alendronat 10 mg/Tag	92	66 (12)	159 (6)	26,0 (4,5)	16,3 unbekannt: 55,4
Placebo	50	71 (15)	160 (6)	27,9 (6,3)	18,0 unbekannt: 52,0
Muscoso 2004					
Alendronat 10 mg/Tag	1000	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Risedronat, 5 mg/Tag	100	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
TRIO					
Alendronat 70 mg/Woche	57	66,3 (10,2)	160,1 (5,3)	25,9 (3,7)	k. A.
Ibandronat 150 mg/Monat	57	67,4 (10,8)	159,8 (6,9)	26,4 (4,0)	k. A.
Risedronat 35 mg/Woche	58	69,1 (9,4)	160,7 (6,0)	26,8 (3,8)	k. A.

Tabelle 63: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Frakturrisikofaktoren (mehreseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N ^a	Gewicht [kg] MW (SD)	Körpergröße [cm] MW (SD)	BMI [kg/m ²] MW (SD)	Gegenwärtiges Rauchen %
Bisphosphonate, Zoledronat					
Bai 2013					
Zoledronat 5 mg/Jahr	242	k. A.	k. A.	23,4 (0,3)	k. A.
Placebo	241	k. A.	k. A.	23,7 (0,5)	k. A.
HORIZON-PFT					
Zoledronat	3875	60 (11)	153 (7) ^f	25,1 (4,3)	8,9
Placebo	3861	61 (11)	154 (7) ^f	25,4 (4,3)	8,2
Liang 2017					
Zoledronat, 5 mg/Jahr	175	59,3 (2,6)	159,9 (6,0)	22,7 (1,9)	k. A.
Placebo	110	58,8 (2,6)	159,7 (5,6)	23,1 (2,2)	k. A.
Denosumab					
DIRECT					
Denosumab 60 mg alle 6 Monate	500	k. A.	k. A.	22,6 (2,9)	k. A.
Placebo alle 6 Monate	511	k. A.	k. A.	22,4 (3,1)	k. A.
FREEDOM					
Denosumab	3902	64 (10)	157 (7)	26,0 (4,1)	9,0
Placebo	3906	64 (11)	157 (7)	26,0 (4,2)	9,7
Teriparatid					
VERO					
Teriparatid	680	65 (12)	155 (7)	26,9 (4,6)	k. A.
Risedronat	680	65 (12)	155 (7)	27,1 (4,6)	k. A.
Direktvergleich, Bisphosphonate					
Guanabens 2013					
Alendronat 70 mg/Woche	22	k. A.	k. A.	26,5 (0,9) ^g	k. A.
Ibandronat 150 mg/Monat	20	k. A.	k. A.	26,6 (0,8) ^g	k. A.
Tan 2016					
Alendronat 70 mg/Woche	53	k. A.	k. A.	22,0 (4,7)	k. A.
Zoledronat 5 mg/Jahr	52	k. A.	k. A.	22,0 (4,9)	k. A.
Direktvergleich, Denosumab vs. Denosumab + Teriparatid					
Nakamura 2017					
Denosumab 60 mg	19	k. A.	k. A.	20,9 (0,9) ^h N = 13 ⁱ	k. A.
Denosumab 60 mg + Teriparatid 20 µg/Tag	20	k. A.	k. A.	21,4 (1,0) ^h N = 17 ⁱ	k. A.

Tabelle 63: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Frakturrisikofaktoren (mehreseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N ^a	Gewicht [kg] MW (SD)	Körpergröße [cm] MW (SD)	BMI [kg/m ²] MW (SD)	Gegenwärtiges Rauchen %
a. Anzahl randomisierter Patientinnen. Angaben in dieser Tabelle, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant (> 10 %). b. Bezeichnung in der Publikation von Frediani et al. [127] als Bone mass index c. Ausschlusskriterium: Gewohnheitsraucher (> 15 Zigaretten/Tag) d. eigene Berechnung e. Angaben im Studienbericht zu ehemaligen oder aktuellen Rauchern: Alendronat: 13 %; Placebo: 21 % f. Höhe gemessen mit non-Stadiometer und Stadiometer g. Angaben vermutlich Mittelwert und Standardfehler h. Standardfehler i. Angaben beziehen sich auf die Patientinnen, die die Studie abgeschlossen haben. BMI: Body-Mass-Index; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; SD: Standardabweichung					

Tabelle 64: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Frakturrisikofaktoren (mehreseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N ^a	Alkohol \geq 3 Einheiten täglich %	Familienanamnese [Osteoporose / Frakturen] %	Immobilität ^b %	Induzierte ^c Menopause %
Bisphosphonate, Alendronat					
Carfora 1998					
Alendronat 10 mg/Tag	34	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo	34	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Frediani 1998					
Alendronat 10 mg/Tag + Calcitriol 0,5 µg/Tag	30	k. A.	k. A.	k. A.	0
Calcitriol 0,5 µg/Tag	30	k. A.	k. A.	k. A.	0
Gonelli 1999					
Alendronat 10 mg/Tag + Kalzium 1000 mg/Tag	50	0 ^d	k. A.	k. A.	0 ^e
Kalzium 1000 mg/Tag	50	0 ^d	k. A.	k. A.	0 ^e
MK0217-035					
Alendronat 10 mg/Tag	94	k. A.	46,8 / k. A.	k. A.	23,4
Placebo	192	k. A.	38,5 / k. A.	k. A.	21,4
MK0217-037					
Alendronat 10 mg/Tag	102	k. A.	14,7 / k. A.	k. A.	13,7
Placebo	205	k. A.	17,1 / k. A.	k. A.	15,1
MK0217-041					
Alendronat 10 mg/Tag	68	k. A.	8,8 / k. A.	k. A.	20,6 ^f
Placebo	71	k. A.	14,1 / k. A.	k. A.	11,3 ^f
MK0217-063					
Alendronat 10 mg/Tag	32	k. A.	6,3 / k. A.	k. A.	28,1 ^f
Placebo	33	k. A.	9,1 / k. A.	k. A.	21,2 ^f
MK0217-072					
Alendronat 10 mg/Tag	92	k. A.	32,6 / k. A.	k. A.	51,1 ^f
Placebo	50	k. A.	40,0 / k. A.	k. A.	60,0
Muscoso 2004					
Alendronat 10 mg/Tag	1000	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Risedronat, 5 mg/Tag	100	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
TRIO					
Alendronat 70 mg/Woche	57	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Ibandronat 150 mg/Monat	57	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Risedronat 35 mg/Woche	58	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

Tabelle 64: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Frakturrisikofaktoren (mehrsseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N ^a	Alkohol \geq 3 Einheiten täglich %	Familienanamnese [Osteoporose / Frakturen] %	Immobilität ^b %	Induzierte ^c Menopause %
Bisphosphonate, Zoledronat					
Bai 2013					
Zoledronat 5 mg/Jahr	242	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo	241	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
HORIZON-PFT					
Zoledronat	3875	0,4	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo	3861	0,4	k. A.	k. A.	k. A.
Liang 2017					
Zoledronat, 5 mg/Jahr	175	k. A.	k. A.	k. A.	0
Placebo	110	k. A.	k. A.	k. A.	0
Denosumab					
DIRECT					
Denosumab 60 mg alle 6 Monate	500	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo alle 6 Monate	511	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
FREEDOM					
Denosumab	3902	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo	3906	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Teriparatid					
VERO					
Teriparatid	680	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Risedronat	680	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Direktvergleich, Bisphosphonate					
Guanabens 2013					
Alendronat 70 mg/Woche	22	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Ibandronat 150 mg/Monat	20	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Tan 2016					
Alendronat 70 mg/Woche	53	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Zoledronat 5 mg/Jahr	52	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Direktvergleich, Denosumab vs. Denosumab + Teriparatid					
Nakamura 2017					
Denosumab 60 mg	19	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Denosumab 60 mg + Teriparatid 20 µg/Tag	20	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

Tabelle 64: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Frakturrisikofaktoren (mehreseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N ^a	Alkohol \geq 3 Einheiten täglich %	Familienanamnese [Osteoporose / Frakturen] %	Immobilität ^b %	Induzierte ^c Menopause %
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen. Angaben in dieser Tabelle, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant ($> 10\%$).</p> <p>b. verbringt die meisten Tage im Bett liegend oder auf Stuhl sitzend</p> <p>c. iatrogen bzw. operativ (z. B. Oophorektomie) oder medikamentös (z. B. durch Medikamente, die die Östrogenproduktion hemmen); Prozentangabe bezieht sich auf die Studienteilnehmerinnen.</p> <p>d. Ausschlusskriterium: Alkoholmissbrauch (> 300 g/Tag)</p> <p>e. Alle Patientinnen befanden sich bereits ≥ 2 Jahre in der natürlichen Menopause. Ausschlusskriterium: chirurgisch induzierte Menopause</p> <p>f. Oophorektomie</p> <p>k. A.: keine Angabe; N: Anzahl randomisierter Patientinnen</p>					

Tabelle 65: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Frakturrisikofaktoren (mehreseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N ^a	Zeit seit der Menopause [Jahre] MW (SD)	Patientinnen mit ≥ 5 Jahren nach der Menopause [%]	10-Jahres- Wahrscheinlich- keit einer Fraktur [%] MW (SD)	Patientinnen mit bestehenden Frakturen [%]
Bisphosphonate, Alendronat					
Carfora 1998					
Alendronat 10 mg/Tag	34	k. A.	100 ^b	k. A.	k. A.
Placebo	34	k. A.	100 ^b	k. A.	k. A.
Frediani 1998					
Alendronat 10 mg/Tag + Calcitriol 0,5 µg/Tag	30	16,1 (7,0)	k. A.	k. A.	k. A.
Calcitriol 0,5 µg/Tag	30	16,3 (7,4)	k. A.	k. A.	k. A.
Gonelli 1999					
Alendronat 10 mg/Tag + Kalzium 1000 mg/Tag	50	8,5 (4,7)	k. A.	k. A.	k. A.
Kalzium 1000 mg/Tag	50	7,2 (3,3)	k. A.	k. A.	k. A.
MK0217-035					
Alendronat 10 mg/Tag	94	17,1 (8,5)	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo	192	17,8 (8,2)	k. A.	k. A.	k. A.
MK0217-037					
Alendronat 10 mg/Tag	102	16,0 (7,7)	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo	205	15,2 (8,1)	k. A.	k. A.	k. A.
MK0217-041					
Alendronat 10 mg/Tag	68	12,2 (6,7)	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo	71	11,4 (7,5)	k. A.	k. A.	k. A.
MK0217-063					
Alendronat 10 mg/Tag	32	22,6 (9,2)	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo	33	21,2 (12,8)	k. A.	k. A.	k. A.
MK0217-072					
Alendronat 10 mg/Tag	92	21,6 (7,8)	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo	50	23,4 (11,0)	k. A.	k. A.	k. A.
Muscoso 2004					
Alendronat 10 mg/Tag	1000	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Risedronat, 5 mg/Tag	100	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
TRIO					
Alendronat 70 mg/Woche	57	k. A.	100	k. A.	k. A.
Ibandronat 150 mg/Monat	57	k. A.	100	k. A.	k. A.
Risedronat 35 mg/Woche	58	k. A.	> 5 Jahre: 100	k. A.	k. A.
Bai 3013					
Zoledronat 5 mg/Jahr	242	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo	241	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

Tabelle 65: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Frakturrisikofaktoren (mehreseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N ^a	Zeit seit der Menopause [Jahre] MW (SD)	Patientinnen mit ≥ 5 Jahren nach der Menopause [%]	10-Jahres- Wahrscheinlich- keit einer Fraktur [%] MW (SD)	Patientinnen mit bestehenden Frakturen [%]
HORIZON-PFT					
Zoledronat	3875	k. A.	99,7 ^c	k. A.	62,4 ^{c, d}
Placebo	3861	k. A.	99,6 ^c	k. A.	64,2 ^{c, d}
Liang 2017					
Zoledronat, 5 mg/Jahr	175	9,7 (1,4)	100	k. A.	k. A.
Placebo	110	10,1 (1,5)	100	k. A.	k. A.
Denosumab					
DIRECT					
Denosumab 60 mg alle 6 Monate	500	k. A.	k. A.	k. A.	100
Placebo alle 6 Monate	511	k. A.	k. A.	k. A.	100
FREEDOM					
Denosumab	3902	24,2 (7,4)	k. A.	18,5 (10,6) ^e	53,7
Placebo	3906	24,2 (7,5)	k. A.	18,7 (10,7) ^e	53,3
Teriparatid					
VERO					
Teriparatid	680	k. A.	k. A.	k. A.	94,0
Risedronat	680	k. A.	k. A.	k. A.	93,1
Direktvergleich, Bisphosphonate					
Guanabens 2013					
Alendronat 70 mg/Woche	22	k. A.	k. A.	k. A.	59
Ibandronat 150 mg/Monat	20	k. A.	k. A.	k. A.	25
Tan 2016					
Alendronat 70 mg/Woche	53	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Zoledronat 5 mg/Jahr	52	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Direktvergleich, Denosumab vs. Denosumab + Teriparatid					
Nakamura 2017					
Denosumab 60 mg	19	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Denosumab 60 mg + Teriparatid 20 µg/Tag	20	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
a. Anzahl randomisierter Patientinnen. Angaben in dieser Tabelle, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant (> 10 %).					
b. Einschlusskriterium: postmenopausal seit 5 Jahren					
c. eigene Berechnung					
d. Angabe jeweils nur auf bestehende Wirbelkörperfrakturen bezogen					
e. 10-Jahreswahrscheinlichkeit für eine major osteoporotische Fraktur, berechnet mit FRAX [23-25]					
FRAX: Fracture Risk Assessment Tool; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; SD: Standardabweichung					

Tabelle 66: Charakterisierung der Studienpopulationen – Anzahl und Lokalisation bestehender Frakturen (mehreseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N ^a	Patientinnen mit [1 / 2 / 3 / 4 / ≥ 5] bestehenden Frakturen ^b %	Patientinnen mit bestehenden Hüft- frakturen ^b %	Patientinnen mit bestehenden Wirbel- körper- frakturen ^b %	Patientinnen mit sympto- matischen Wirbel- körper- frakturen ^c %	Patientinnen mit bestehenden Nicht-Wirbel- körper- frakturen ^b %
Bisphosphonate, Alendronat						
Carfora 1998						
Alendronat 10 mg/Tag	34	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo	34	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Frediani 1998						
Alendronat 10 mg/Tag + Calcitriol 0,5 µg/Tag	30	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Calcitriol 0,5 µg/Tag	30	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Gonelli 1999						
Alendronat 10 mg/Tag + Kalzium 1000 mg/Tag	50	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Kalzium 1000 mg/Tag	50	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
MK0217-035						
Alendronat 10 mg/Tag	94	k. A.	k. A.	25,8	k. A.	k. A.
Placebo	192	k. A.	k. A.	30,0	k. A.	k. A.
MK0217-037						
Alendronat 10 mg/Tag	102	k. A.	k. A.	9,8 N = 92	k. A.	k. A.
Placebo	205	k. A.	k. A.	23,4 N = 188	k. A.	k. A.
MK0217-041						
Alendronat 10 mg/Tag	68	k. A.	k. A.	2,9	k. A.	k. A.
Placebo	71	k. A.	k. A.	5,6	k. A.	k. A.
MK0217-063						
Alendronat 10 mg/Tag	32	k. A.	k. A.	19,4	k. A.	k. A.
Placebo	33	k. A.	k. A.	16,7	k. A.	k. A.
MK0217-072						
Alendronat 10 mg/Tag	92	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo	50	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Muscoso 2004						
Alendronat 10 mg/Tag	1000	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Risedronat, 5 mg/Tag	100	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

Tabelle 66: Charakterisierung der Studienpopulationen – Anzahl und Lokalisation bestehender Frakturen (mehrsseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N ^a	Patientinnen mit [1 / 2 / 3 / 4 / ≥ 5] bestehenden Frakturen ^b %	Patientinnen mit bestehenden Hüft- frakturen ^b %	Patientinnen mit bestehenden Wirbel- körper- frakturen ^b %	Patientinnen mit sympto- matischen Wirbel- körper- frakturen ^c %	Patientinnen mit bestehenden Nicht-Wirbel- körper- frakturen ^b %
TRIO						
Alendronat 70 mg/Woche	57	k. A.	3,5 ^d	23	k. A.	k. A.
Ibandronat 150 mg/Monat	57	k. A.	1,8 ^d	9	k. A.	k. A.
Risedronat 35 mg/Woche	58	k. A.	8,6 ^d	7	k. A.	k. A.
Bisphosphonate, Zoledronat						
Bai 2013						
Zoledronat 5 mg/Jahr	242	k. A.	k. A.	61,6 ^e	k. A.	k. A.
Placebo	241	k. A.	k. A.	59,8 ^e	k. A.	k. A.
HORIZON-PFT						
Zoledronat	3875	1 ^f : 28,2 ≥ 2 ^f : 34,1	k. A.	62,4 ^d	k. A.	k. A.
Placebo	3861	1 ^f : 27,9 ≥ 2 ^f : 36,3	k. A.	64,2 ^d	k. A.	k. A.
Liang 2017						
Zoledronat, 5 mg/Jahr	175	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo	110	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Denosumab						
DIRECT						
Denosumab 60 mg alle 6 Monate	500	1 ^f : 66,7 2 ^f : 23,9 ≥ 3 ^f : 8,1	k. A.	98,7 ^d	k. A.	k. A.
Placebo alle 6 Monate	511	1 ^f : 66,5 2 ^f : 21,9 ≥ 3 ^f : 9,8	k. A.	98,2 ^d	k. A.	k. A.
FREEDOM						
Denosumab	3902	1: 17,1 ≥ 2: 6,7	k. A.	23,8	k. A.	39,1
Placebo	3906	1: 16,5 ≥ 2: 6,9	k. A.	23,4	k. A.	38,6

Tabelle 66: Charakterisierung der Studienpopulationen – Anzahl und Lokalisation bestehender Frakturen (mehreseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N ^a	Patientinnen mit [1 / 2 / 3 / 4 / ≥ 5] bestehenden Frakturen ^b %	Patientinnen mit bestehenden Hüft- frakturen ^b %	Patientinnen mit bestehenden Wirbel- körper- frakturen ^b %	Patientinnen mit sympto- matischen Wirbel- körper- frakturen ^c %	Patientinnen mit bestehenden Nicht-Wirbel- körper- frakturen ^b %
Teriparatid						
VERO						
Teriparatid ^g	680	1: 26,2 2: 24,1 3: 16,8 4: 10,4 ≥ 5: 16,5	4,1	86,9	k. A.	43,8
Risedronat ^g	680	1: 28,8 2: 23,2 3: 15,4 4: 8,7 ≥ 5: 16,9	2,5	85,3	k. A.	41,8
Direktvergleich, Bisphosphonate						
Guanabens 2013						
Alendronat 70 mg/Woche	22	k. A.	k. A.	18	k. A.	45
Ibandronat 150 mg/Monat	20	k. A.	k. A.	20	k. A.	20
Tan 2016						
Alendronat 70 mg/Woche	53	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Zoledronat 5 mg/Jahr	52	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Direktvergleich, Denosumab vs. Denosumab + Teriparatid						
Nakamura 2017						
Denosumab 60 mg	19	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Denosumab 60 mg + Teriparatid 20 µg/Tag	20	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen. Angaben in dieser Tabelle, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant (> 10 %).</p> <p>b. Es handelt sich sowohl um neu aufgetretene, als auch um bereits in der Vergangenheit oder neu diagnostizierte, ältere Frakturen.</p> <p>c. Es werden sowohl neu aufgetretene als auch in der Vergangenheit aufgetretene symptomatische Wirbelkörperfrakturen betrachtet.</p> <p>d. eigene Berechnung</p> <p>e. Wirbelkörperfrakturen wurden radiografisch detektiert als ≥ 20 % Reduktion (≥ 4 mm) der Wirbelkörperdicke.</p> <p>f. Angaben jeweils nur auf bestehende Wirbelkörperfrakturen bezogen</p> <p>g. bezogen auf Frakturen, die ab einem Alter von 40 Jahren und vor Studienbeginn aufgetreten sind</p> <p>k. A.: keine Angabe; N: Anzahl randomisierter Patientinnen</p>						

Tabelle 67: Charakterisierung der Studienpopulationen – Knochenmineraldichte (mehrseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N ^a	Knochenmineral- dichte (BMD) am Schenkelhals [T-Wert] ^b MW (SD)	Knochenmineral- dichte (BMD) am Schenkelhals [g/cm ²] ^c MW (SD)	Knochenmineral- dichte (BMD) an der LWS [T-Wert] ^d MW (SD)	Knochenmineral- dichte (BMD) an der LWS [g/cm ²] ^e MW (SD)
Bisphosphonate, Alendronat					
Carfora 1998					
Alendronat 10 mg/Tag	34	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo	34	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Frediani 1998					
Alendronat 10 mg/Tag + Calcitriol 0,5 µg/Tag	30	k. A.	k. A. ^e	k. A.	k. A. ^f
Calcitriol 0,5 µg/Tag	30	k. A.	k. A. ^g	k. A.	k. A. ^h
Gonelli 1999					
Alendronat 10 mg/Tag + Kalzium 1000 mg/Tag	50	k. A.	k. A.	k. A.	0,69 (0,08)
Kalzium 1000 mg/Tag	50	k. A.	k. A.	k. A.	0,70 (0,09)
MK0217-035					
Alendronat 10 mg/Tag	94	-2,3 ⁱ (k. A.) N = 90 ⁱ	0,58 (0,07) N = 73 0,71 (0,11) ^j N = 17	< -2,5 ^k	0,70 (0,09) N = 73 0,85 (0,06) ^j N = 18
Placebo	192	-2,1 ⁱ (k. A.) N = 178 ⁱ	0,61 (0,09) N = 147 0,72 (0,07) ^j N = 31	< -2,5 ^k	0,72 (0,08) N = 150 0,85 (0,08) ^j N = 36
MK0217-037					
Alendronat 10 mg/Tag	102	-2,3 ⁱ (k. A.) N = 75 ⁱ	0,59 (0,08) N = 41 0,71 (0,09) ^j N = 34	< -2,5 ^k	0,70 (0,09) N = 47 0,80 (0,07) ^j N = 48
Placebo	205	-2,2 ⁱ (k. A.) N = 158 ⁱ	0,60 (0,08) N = 83 0,74 (0,09) ^j N = 75	< -2,5 ^k	0,70 (0,08) N = 93 0,80 (0,09) ^j N = 97
MK0217-041					
Alendronat 10 mg/Tag	68	-2,4 ⁱ (k. A.) N = 12	0,66 (0,09) ^l N = 64 0,71 (0,09) ^j N = 12	k. A.	0,75 (0,09) ^l N = 68 0,83 (0,09) ^j N = 12
Placebo	71	-2,0 ⁱ (k. A.) N = 13	0,67 (0,10) N = 65 0,76 (0,08) ^j N = 13	k. A.	0,75 (0,09) N = 70 0,86 (0,07) ^j N = 14

Tabelle 67: Charakterisierung der Studienpopulationen – Knochenmineraldichte (mehrseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N ^a	Knochenmineral- dichte (BMD) am Schenkelhals [T-Wert] ^b MW (SD)	Knochenmineral- dichte (BMD) am Schenkelhals [g/cm ²] ^c MW (SD)	Knochenmineral- dichte (BMD) an der LWS [T-Wert] ^d MW (SD)	Knochenmineral- dichte (BMD) an der LWS [g/cm ²] ^e MW (SD)
MK0217-063					
Alendronat 10 mg/Tag	32	-1,6 ⁱ (k. A.)	0,66 (0,10)	circa -2,5	0,80 (0,07)
Placebo	33	-1,4 ⁱ (k. A.)	0,69 (0,08)	circa -2,5	0,80 (0,06) N = 32
MK0217-072					
<i>Alendronat 10 mg/Tag</i>	92	-1,9 ⁱ (k. A.)	0,63 (0,09)	k. A.	0,77 (0,07)
<i>Placebo</i>	50	-1,6 ⁱ (k. A.)	0,66 (0,09)	k. A.	0,77 (0,07)
Muscoso 2004					
<i>Alendronat 10 mg/Tag</i>	1000	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<i>Risedronat, 5 mg/Tag</i>	100	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
TRIO					
Alendronat 70 mg/Woche	57	k. A.	k. A.	-2,3 (0,96)	0,79 (0,10)
Ibandronat 150 mg/Monat	57	k. A.	k. A.	-2,2 (1,06)	0,80 (0,12)
Risedronat 35 mg/Woche	58	k. A.	k. A.	-2,2 (0,82)	0,81 (0,08)
Bisphosphonate, Zoledronat					
Bai 2013					
Zoledronat 5 mg/Jahr	242	-1,8 ⁱ (k. A.)	0,64 (0,03)	k. A.	0,91 (0,09)
Placebo	241	-1,9 ⁱ (k. A.)	0,63 (0,04)	k. A.	0,92 (0,10)
HORIZON-PFT					
Zoledronat	3875	-2,7 ⁱ (k. A.)	0,53 (0,06)	k. A.	k. A.
Placebo	3861	-2,7 ⁱ (k. A.)	0,53 (0,06)	k. A.	k. A.
Liang 2017					
<i>Zoledronat, 5 mg/Jahr</i>	175	k. A.	k. A.	k. A.	0,64 (0,04) ^m
<i>Placebo</i>	110	k. A.	k. A.	k. A.	0,63 (0,04) ^m
Denosumab					
DIRECT					
Denosumab 60 mg alle 6 Monate	500	-2,4 (0,70)	k. A.	-2,8 (0,89)	k. A.
Placebo alle 6 Monate	511	-2,3 (0,71)	k. A.	-2,7 (0,88)	k. A.
FREEDOM					
Denosumab	3902	-2,2 (0,7)	0,60 (0,08)	-2,8 (0,7)	0,73 (0,07)
Placebo	3906	-2,2 (0,7)	0,60 (0,08)	-2,8 (0,7)	0,73 (0,07)

Tabelle 67: Charakterisierung der Studienpopulationen – Knochenmineraldichte (mehrsseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N ^a	Knochenmineral- dichte (BMD) am Schenkelhals [T-Wert] ^b MW (SD)	Knochenmineral- dichte (BMD) am Schenkelhals [g/cm ²] ^c MW (SD)	Knochenmineral- dichte (BMD) an der LWS [T-Wert] ^d MW (SD)	Knochenmineral- dichte (BMD) an der LWS [g/cm ²] ^e MW (SD)
Teriparatid					
VERO					
Teriparatid	680	-2,3 (0,8)	0,66 (0,11) ⁿ	-2,3 (1,2) N = 644	0,86 (0,15) N = 644
Risedronat	680	-2,2 (0,7)	0,67 (0,11) ⁿ	-2,3 (1,2)	0,86 (0,15)
Direktvergleich, Bisphosphonate					
Guanabens 2013					
Alendronat 70 mg/Woche	22	-1,8 (0,16 ^o)	0,77 (0,02 ^o) ^p N = 19	-2,6 (0,19 ^o)	0,88 (0,03 ^o) ^p N = 19
Ibandronat 150 mg/Monat	20	-1,7 (0,18 ^o)	0,79 (0,01 ^o) ^p N = 14	-2,6 (0,15 ^o)	0,90 (0,02 ^o) ^p N = 14
Tan 2016					
Alendronat 70 mg/Woche	53	-2,9 ⁱ (k. A.)	0,51 (0,06)	k. A.	0,65 (0,21)
Zoledronat 5 mg/Jahr	52	-2,8 ⁱ (k. A.)	0,52 (0,04)	k. A.	0,63 (0,19)
Direktvergleich, Denosumab vs. Denosumab + Teriparatid					
Nakamura 2017					
Denosumab 60 mg	19	k. A.	k. A.	k. A.	0,80 (0,03 ^o) ^p
Denosumab 60 mg + Teriparatid 20 µg/Tag	20	k. A.	k. A.	k. A.	0,73 (0,03 ^o) ^p
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen. Angaben in dieser Tabelle, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant (> 10 %).</p> <p>b. basierend auf den NHANES III Referenzwerten für Kaukasierinnen im Alter von 20 bis 29 Jahren [245]. Bei eigener Berechnung wurde der Mittelwert des BMD am Schenkelhals zur Berechnung der T-Wert mithilfe des FRAX Tool [23-25] verwendet.</p> <p>c. Messgerät Hologic, wenn nicht anders angegeben</p> <p>d. gemäß Angabe in den Studienunterlagen bzw. in den Publikationen</p> <p>e. BMD gemessen an den unteren Extremitäten 0,81 (0,2); T-Wert -3,2 (0,2); gemessen mit DXA, Lunar-DPX</p> <p>f. BMD gemessen an der Wirbelsäule 0,80 (0,51); T-Wert: -2,6 (0,3); gemessen mit DXA, Lunar-DPX</p> <p>g. BMD gemessen an den unteren Extremitäten 0,82 (0,31); T-Wert -3,0 (0,21); gemessen mit DXA, Lunar-DPX</p> <p>h. BMD gemessen an der Wirbelsäule 0,81 (0,48); T-Wert: -2,4 (0,25); gemessen mit DXA, Lunar-DPX</p> <p>i. eigene Berechnung</p> <p>j. Messgerät Lunar</p> <p>k. basierend auf einem Referenzwert erwachsener prämenopausaler kaukasischer Frauen in den USA</p> <p>l. Messgerät Lunar + non-Lunar</p> <p>m. DXA Osteocore II Osteodensitometer</p> <p>n. Messgerät Norland</p> <p>o. Standardfehler</p> <p>p. Messgerät Lunar Prodigy</p> <p>BMD: Bone mineral Density (Knochendichte); DPX: dual photon X-Ray; DXA: Dual-energy X-ray absorptiometry; FRAX: Fracture Risk Assessment Tool; k. A.: keine Angabe; L1-L4: Lendenwirbelkörper 1 bis 4; LWS: Lendenwirbelsäule; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter; SD: Standardabweichung</p>					

Tabelle 68: Charakterisierung der Studienpopulationen – Vorbehandlung (mehrsseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N ^a	Patientinnen mit relevanter Behandlung vor Studienbeginn ^b %	Dauer der Vorbehandlung [Jahre] MW (SD)	Patientinnen mit relevanter Begleitbehandlung ^c %
Bisphosphonate, Alendronat				
Carfora 1998				
Alendronat 10 mg/Tag	34	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo	34	k. A.	k. A.	k. A.
Frediani 1998				
Alendronat 10 mg/Tag + Calcitriol 0,5 µg/Tag	30	keine: 100	entfällt	k. A.
Calcitriol 0,5 µg/Tag	30	keine: 100	entfällt	k. A.
Gonelli 1999				
Alendronat 10 mg/Tag + Kalzium 1000 mg/Tag	50	Bisphosphonate: 0 Calcitonin: 0 Östrogene: 0	k. A.	k. A.
Kalzium 1000 mg/Tag	50	Bisphosphonate: 0 Calcitonin: 0 Östrogene: 0	k. A.	k. A.
MK0217-035				
Alendronat 10 mg/Tag	94	Hormone: 12,8	k. A.	keine
Placebo	192	Hormone: 14,1	k. A.	keine
MK0217-037				
Alendronat 10 mg/Tag	102	Hormone: 13,7	k. A.	keine
Placebo	205	Hormone: 11,2	k. A.	keine
MK0217-041				
Alendronat 10 mg/Tag	68	Hormone: 2,9	k. A.	keine
Placebo	71	Hormone: 0	k. A.	keine
MK0217-063				
Alendronat 10 mg/Tag	32	keine	k. A.	keine
Placebo	33	keine	k. A.	keine
MK0217-072				
Alendronat 10 mg/Tag	92	Estrogen: 41,3	k. A.	keine
Placebo	50	Estrogen: 58,0	k. A.	keine
Muscoso 2004				
Alendronat 10 mg/Tag	1000	k. A.	k. A.	k. A.
Risedronat, 5 mg/Tag	100	k. A.	k. A.	k. A.
TRIO				
Alendronat 70 mg/Woche	57	keine: 100	entfällt	k. A.
Ibandronat 150 mg/Monat	57	Etidronat: 1,75 ^c	5	k. A.
Risedronat 35 mg/Woche	58	keine: 100	entfällt	k. A.

Tabelle 68: Charakterisierung der Studienpopulationen – Vorbehandlung (mehrsseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N ^a	Patientinnen mit relevanter Behandlung vor Studienbeginn ^b %	Dauer der Vorbehandlung [Jahre] MW (SD)	Patientinnen mit relevanter Begleitbehandlung ^c %
Bisphosphonate, Zoledronat				
Bai 2013				
Zoledronat 5 mg/Jahr	242	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo	241	k. A.	k. A.	k. A.
HORIZON-PFT				
Zoledronat	3875	Bisphosphonate: 14,6 HRT: 21,3 ^d SERMs: 11,2 ^d	k. A.	Raloxifenhydrochlorid: 10,1 ^d Raloxifen: 0,7 ^d Alendronat: 1,5 ^d
Placebo	3861	Bisphosphonate: 14,4 HRT: 21,1 ^d SERMs: 10,7 ^d	k. A.	Raloxifenhydrochlorid: 10,8 ^d Raloxifen: 1,0 ^d Alendronat: 3,1 ^d
Liang 2017				
Zoledronat, 5 mg/Jahr	175	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo	110	k. A.	k. A.	k. A.
Denosumab				
DIRECT				
Denosumab 60 mg alle 6 Monate	500	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo alle 6 Monate	511	k. A.	k. A.	k. A.
FREEDOM				
Denosumab	3902	Bisphosphonate: 12,0 ^d HRT: 2,5 Östrogene: 2,4 SERMs: 2,2 PTH oder Derivate: 0,3	k. A.	k. A.
Placebo	3906	Bisphosphonate: 13,2 ^d HRT: 2,3 Östrogene: 2,0 SERMs: 2,3 PTH oder Derivate: 0,5	k. A.	k. A.
Teriparatid				
VERO				
Teriparatid	680	Bisphosphonate: 59,1 darunter Risedronat: 16,2 Denosumab: 3,2 SERMs: 3,1 Hormone: 1,3	4,5 (4)	Glukokortikoide systemisch: 0 Denosumab: 0,3
Risedronat	680	Bisphosphonate: 56,8 darunter Risedronat: 16,8 Denosumab: 4,0 SERMs: 3,8 Hormone: 0,4	4,5 (5)	Glukokortikoide systemisch: 1 Denosumab: 0,1

Tabelle 68: Charakterisierung der Studienpopulationen – Vorbehandlung (mehrsseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N ^a	Patientinnen mit relevanter Behandlung vor Studienbeginn ^b %	Dauer der Vorbehandlung [Jahre] MW (SD)	Patientinnen mit relevanter Begleitbehandlung ^c %
Direktvergleich, Bisphosphonate				
Guanabens 2013				
Alendronat 70 mg/Woche	22	k. A.	k. A.	k. A.
Ibandronat 150 mg/Monat	20	k. A.	k. A.	k. A.
Tan 2016				
Alendronat 70 mg/Woche	53	k. A.	k. A.	k. A.
Zoledronat 5 mg/Jahr	52	k. A.	k. A.	k. A.
Direktvergleich, Denosumab vs. Denosumab + Teriparatid				
Nakamura 2017				
Denosumab 60 mg	19	keine: 100	0	k. A.
Denosumab 60 mg + Teriparatid 20 µg/Tag	20	keine: 100	0	k. A.
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen. Angaben in dieser Tabelle, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant (> 10 %).</p> <p>b. relevante Behandlung vor Studienbeginn: keine / Bisphosphonate / Teriparatid / Denosumab / Hormone / SERMs / andere relevanten Wirkstoffe</p> <p>c. ohne Kalzium und Vitamin D</p> <p>d. eigene Berechnung</p> <p>HRT: Hormonersatztherapie; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; PTH: Parathyroidhormon; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SERM: selektive Östrogenrezeptor-Modulator</p>				

Tabelle 69: Charakterisierung der Studienpopulationen – Kotherapien und Abbruchraten (mehreseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N ^a	Frakturrisikobeeinflussende Begleiterkrankung und Therapien [Brustkrebs / RA / Vorbehandlung mit Glukokortikosteroiden] %	Studien- / Therapie- abbrucherinnen n (%)
Bisphosphonate, Alendronat			
Carfora 1998			
Alendronat 10 mg/Tag	34	k. A.	k. A.
Placebo	34	k. A.	k. A.
Frediani 1998			
Alendronat 10 mg/Tag + Calcitriol 0,5 µg/Tag	30	k. A.	Studienabbrucherinnen insgesamt ^b : 18 (15°)
Calcitriol 0,5 µg/Tag	30	k. A.	
Gonelli 1999			
Alendronat 10 mg/Tag + Kalzium 1000 mg/Tag	50	k. A.	Studienabbrucherinnen: 2 (4°)
Kalzium 1000 mg/Tag	50	k. A.	Studienabbrucherinnen: 4 (8°)
MK0217-035			
Alendronat 10 mg/Tag	94	Arthritis: 6,4 Osteoarthritis: 5,3	Studienabbrucherinnen: 12 (13°)
Placebo	192	Arthritis: 8,9 Osteoarthritis: 6,3	Studienabbrucherinnen: 31 (16°)
MK0217-037			
Alendronat 10 mg/Tag	102	k. A.	Studienabbrucherinnen: 14 (14°)
Placebo	205	k. A.	Studienabbrucherinnen: 38 (19°)
MK0217-041			
Alendronat 10 mg/Tag	68	k. A.	Therapieabbrucherinnen: 8 (12°)
Placebo	71	k. A.	Therapieabbrucherinnen: 11 (15°)
MK0217-063			
Alendronat 10 mg/Tag	32	Arthritis: 15,6	Studienabbrucherinnen: 3 (9)
Placebo	33	Arthritis: 12,1	Studienabbrucherinnen: 5 (15)
MK0217-072			
Alendronat 10 mg/Tag	92	Arthritis: 18,5	Studienabbrucherinnen: 24 (26,1°)
Placebo	50	Arthritis: 30	Studienabbrucherinnen: 16 (32,0°)
Muscoso 2004			
Alendronat 10 mg/Tag	1000	k. A.	k. A.
Risedronat, 5 mg/Tag	100	k. A.	k. A.
TRIO			
Alendronat 70 mg/Woche	57	0	Studienabbrucherinnen: 23 (40,4)°
Ibandronat 150 mg/Monat	57	0	Studienabbrucherinnen: 28 (49,1)°
Risedronat 35 mg/Woche	58	0	Studienabbrucherinnen: 27 (46,6)°

Tabelle 69: Charakterisierung der Studienpopulationen – Kotherapien und Abbruchraten (mehrsseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N ^a	Frakturrisikobeeinflussende Begleiterkrankung und Therapien [Brustkrebs / RA / Vorbehandlung mit Glukokortikosteroiden] %	Studien- / Therapie- abbrecherinnen n (%)
Bisphosphonate, Zoledronat			
Bai 2013			
Zoledronat 5 mg/Jahr	242	0	k. A.
Placebo	241	0	k. A.
HORIZON-PFT			
Zoledronat	3875	k. A.	Studienabbrecherinnen: 627 (16,2)
Placebo	3861	k. A.	Studienabbrecherinnen: 592 (15,3)
Liang 2017			
Zoledronat, 5 mg/Jahr	175	k. A.	Studienabbrecherinnen: 20 (11,4) ^c
Placebo	110	k. A.	Studienabbrecherinnen: 15 (13,6) ^c
Denosumab			
DIRECT			
Denosumab 60 mg alle 6 Monate	500	k. A.	Studienabbrecher/-innen: 61 (12,2) ^c
Placebo alle 6 Monate	511	k. A.	Studienabbrecher/-innen: 65 (12,7) ^c
FREEDOM			
Denosumab	3902	k. A.	Studienabbrecherinnen: 630 (16,1) Therapieabbrecherinnen ^d : 220 (5,6)
Placebo	3906	k. A.	Studienabbrecherinnen: 700 (17,9) Therapieabbrecherinnen ^d : 324 (8,3)
Teriparatid			
VERO			
Teriparatid	680	Brustkrebs: 1,3 RA: 4,3 Glukokortikosteroide: 7,9	Studienabbrecherinnen: 185 (27,2)
Risedronat	680	Brustkrebs: 1,0 RA: 3,1 Glukokortikosteroide: 6,3	Studienabbrecherinnen: 168 (24,7)
Direktvergleich, Bisphosphonate			
Guanabens 2013			
Alendronat 70 mg/Woche	22	primär biliäre Zirrhose: 100	Studienabbrecherinnen: 3 (13,6) ^c
Ibandronat 150 mg/Monat	20	primär biliäre Zirrhose: 100	Studienabbrecherinnen: 6 (30) ^c
Tan 2016			
Alendronat 70 mg/Woche	53	k. A.	k. A.
Zoledronat 5 mg/Jahr	52	k. A.	k. A.
Direktvergleich, Denosumab vs. Denosumab + Teriparatid			
Nakamura 2017			
Denosumab 60 mg	19	k. A.	Studienabbrecher/-innen: 3 (15,8) ^c
Denosumab 60 mg + Teriparatid 20 µg/Tag	20	k. A.	Studienabbrecher/-innen: 3 (15) ^c

Tabelle 69: Charakterisierung der Studienpopulationen – Kotherapien und Abbruchraten (mehreseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N^a	Frakturrisikobeeinflussende Begleiterkrankung und Therapien [Brustkrebs / RA / Vorbehandlung mit Glukokortikosteroiden] %	Studien- / Therapie- abbrucherinnen n (%)
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen. Angaben in dieser Tabelle, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant (> 10 %).</p> <p>b. Die Angabe bezieht sich auf alle 4 Studienarme (auch den Alendronat- und Kalzium-Arm, die für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant sind). Angaben pro Studienarm liegen nicht vor.</p> <p>c. eigene Berechnung</p> <p>d. Patientinnen, die nicht auch die Studie abgebrochen haben</p> <p>k. A.: Keine Angabe; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; RA: rheumatoide Arthritis</p>			

A9.5 Matrix der patientenrelevanten Endpunkte

Tabelle 70: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte (Studienpool für die Prüfung der Ähnlichkeitsannahme) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Endpunkte												
	Gesamtmortalität	Frakturen ^a				Schmerzen	Funktionseinschränkung	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	Osteonekrosen des Kiefers	Symptomatische atypische Femurfrakturen	UEs des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs und SUEs)
		Frakturen im Bereich der Hüfte	Distale Radiusfrakturen	Symptomatische Wirbelkörperfrakturen	Nicht vertebrale symptomatische Frakturen								
Bisphosphonate, Alendronat													
<i>Carfora 1998</i>	–	–	–	– ^b	–	–	–	–	–	–	–	–	○ ^c
<i>Frediani 1998</i>	–	–	–	–	–	–	–	–	●	–	–	–	○ ^c
<i>Gonelli 1999</i>	–	–	–	–	–	–	–	–	●	–	–	–	–
MK0217-035	●	–	–	–	–	–	–	●	●	–	–	–	○ ^d
MK0217-037	●	–	–	–	–	–	–	●	●	–	–	–	○ ^d
MK0217-041	●	–	–	–	–	–	–	●	●	–	–	–	○ ^d
MK0217-063	●	–	–	–	–	–	–	●	●	–	–	–	○ ^d
<i>MK0217-072</i>	●	–	–	–	–	–	–	●	●	–	–	–	○ ^d
<i>Musco 2004</i>	–	○ ^c	○ ^c	– ^b	–	–	–	–	–	–	–	–	–
TRIO	–	–	–	–	–	–	–	●	–	–	–	–	●
Bisphosphonate, Zoledronat													
Bai 2013	–	○ ^c	–	– ^b	–	–	–	●	–	–	–	–	–
HORIZON-PFT	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	–	–	●
<i>Liang 2017</i>	–	–	–	–	–	–	–	●	–	●	–	–	–
Denosumab													
DIRECT	●	●	–	– ^b	●	–	–	–	●	●	●	●	○ ^c
FREEDOM	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	–	●
Teriparatid													
VERO	●	●	●	●	●	●	–	–	●	●	●	●	●
Direktvergleich, Bisphosphonate													
Guanabens 2013	x	●	●	– ^b	●	–	–	–	●	●	–	–	–
<i>Tan 2016</i>	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	○ ^d
Direktvergleich, Denosumab vs. Denosumab + Teriparatid													
<i>Nakamura 2017</i>	–	–	–	–	–	–	–	–	●	–	–	–	–

Tabelle 70: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte (Studienpool für die Prüfung der Ähnlichkeitsannahme) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Endpunkte												
	Gesamtmortalität	Frakturen ^a				Schmerzen	Funktionseinschränkung	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	Osteonekrosen des Kiefers	Symptomatische atypische Femurfrakturen	UEs des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs und SUEs)
		Frakturen im Bereich der Hüfte	Distale Radiusfrakturen	Symptomatische Wirbelkörperfrakturen	Nicht vertebrale symptomatische Frakturen								
<p>a. Endpunkte zu Frakturen werden dann für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen, wenn sie in adäquater Operationalisierung als Wirksamkeitsendpunkt erhoben wurden. Ergebnisse zu Frakturen, die im Rahmen der UE-/SUE-Auswertung z. B. als einzelne PTs berichtet wurden, werden nicht herangezogen, weil zum einen unklar ist, ob es sich bei diesen um niedrig traumatische osteoporosetypische Frakturen handelt. Zum anderen ist die Auswertung im Rahmen der UEs/SUEs nicht hinreichend mit einer klar definierten und systematischen Erfassung von Frakturen als Wirksamkeitsendpunkt vergleichbar. Eine Angabe zu den Studien, in denen Frakturen als UE bzw. SUE ausgewertet wurden, ist Tabelle 59 zu den Studiencharakteristika zu entnehmen.</p> <p>b. Wirbelkörperfrakturen wurden erhoben, jedoch nicht separat als symptomatische Wirbelkörperfrakturen</p> <p>c. Es wurden lediglich Ereignisse einzelner PTs, aber keine Ergebnisse zur SOC gastrointestinale Erkrankungen (codiert nach MedDRA) berichtet.</p> <p>d. Für die UE-Erhebung wurde nicht die MedDRA-Codierung, sondern ein anderes Codiersystem verwendet. Die über dieses Codiersystem erfassten Ereignisse bilden die SOC gastrointestinale Erkrankungen (codiert nach MedDRA), gemäß Operationalisierung des Endpunkts, nicht vollständig ab.</p> <p>e. Angaben zur Anzahl der Patientinnen mit Ereignis liegen nicht vor. Es wird lediglich eine mittlere Häufigkeit von Frakturen berichtet. Ein Rückschluss auf die Anzahl der Patientinnen mit Ereignis ist nicht möglich, da Doppelzählungen der Ereignisse nicht auszuschließen sind.</p> <p>●: Endpunkt wurde erhoben.</p> <p>○: Daten wurden berichtet, aber waren auf Studienebene nicht verwertbar: siehe Erläuterungen der entsprechenden Fußnoten</p> <p>x: Daten wurden trotz geplanter Erhebung nicht berichtet.</p> <p>–: Der Endpunkt wurde nicht erhoben bzw. es liegen keine Angaben zum Endpunkt vor.</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>													

A10 Dokumentation zum Studienpool für den potenziellen indirekten Vergleich von Bisphosphonaten untereinander

A10.1 Matrix der patientenrelevanten Endpunkte

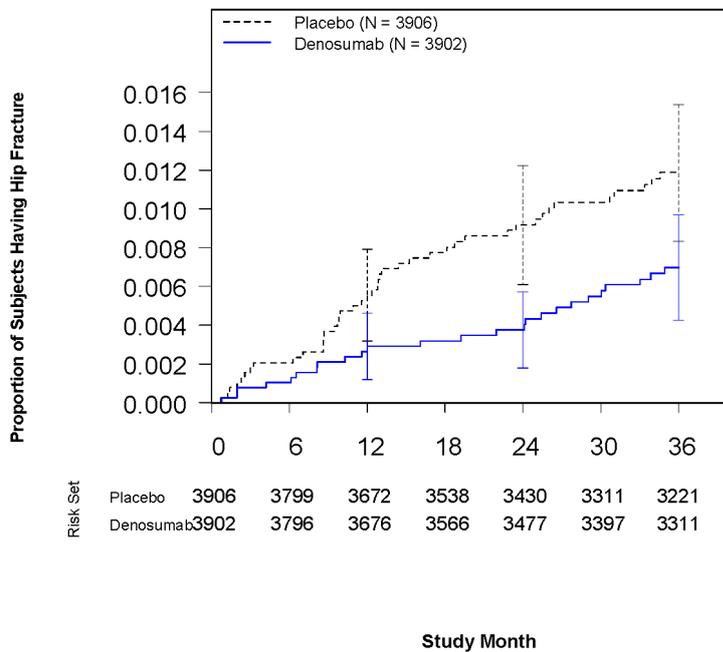
Tabelle 71: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte (indirekter Vergleich: Alendronat vs. Zoledronat)

Studie	Endpunkte												
	Gesamtmortalität	Frakturen ^a				Schmerzen	Funktionseinschränkung	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	Osteonekrosen des Kiefers	Symptomatische atypische Femurfrakturen	UEs des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs und SUEs)
		Frakturen im Bereich der Hüfte	Distale Radiusfrakturen	Symptomatische Wirbelkörperfrakturen	Nicht vertebrale symptomatische Frakturen								
Bisphosphonate, Alendronat													
MK0217-037	●	–	–	–	–	–	–	–	●	●	–	–	○ ^b
MK0217-041	●	–	–	–	–	–	–	–	●	●	–	–	○ ^b
MK0217-063	●	–	–	–	–	–	–	–	●	●	–	–	○ ^b
Bisphosphonate, Zoledronat													
Bai 2013	–	○ ^c	–	– ^d	–	–	–	–	●	–	–	–	–
Ein indirekter Vergleich wird aufgrund der Datenverfügbarkeit nicht durchgeführt, zur Erläuterung siehe Abschnitt 4.4													
<p>a. Endpunkte zu Frakturen werden dann für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen, wenn sie in adäquater Operationalisierung als Wirksamkeitsendpunkt erhoben wurden. Ergebnisse zu Frakturen, die im Rahmen der UE-/SUE-Auswertung z. B. als einzelne PTs berichtet wurden, werden nicht herangezogen, weil zum einen unklar ist, ob es sich bei diesen um niedrig traumatische osteoporosetypische Frakturen handelt. Zum anderen ist die Auswertung im Rahmen der UEs/SUEs nicht hinreichend mit einer klar definierten und systematischen Erfassung von Frakturen als Wirksamkeitsendpunkt vergleichbar. Eine Angabe zu den Studien, in denen Frakturen als UE bzw. SUE ausgewertet wurden, ist Tabelle 59 zu den Studiencharakteristika zu entnehmen.</p> <p>b. Für die UE-Erhebung wurde nicht die MedDRA-Codierung, sondern ein anderes Codiersystem verwendet. Die über dieses Codiersystem erfassten Ereignisse bilden die SOC gastrointestinale Erkrankungen (codiert nach MedDRA), gemäß Operationalisierung des Endpunkts, nicht vollständig ab.</p> <p>c. Angaben zur Anzahl der Patientinnen mit Ereignis liegen nicht vor. Es wird lediglich eine mittlere Häufigkeit von Frakturen berichtet. Ein Rückschluss auf die Anzahl der Patientinnen mit Ereignis ist nicht möglich, da Doppelzählungen der Ereignisse nicht auszuschließen sind.</p> <p>d. Wirbelkörperfrakturen wurden erhoben, jedoch nicht separat als symptomatische Wirbelkörperfrakturen</p> <p>●: Endpunkt wurde erhoben. ○: Daten wurden berichtet, aber waren auf Studienebene nicht verwertbar: siehe Erläuterungen der entsprechenden Fußnoten –: Endpunkt wurde nicht erhoben.</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>													

A11 Kaplan-Meier-Kurven

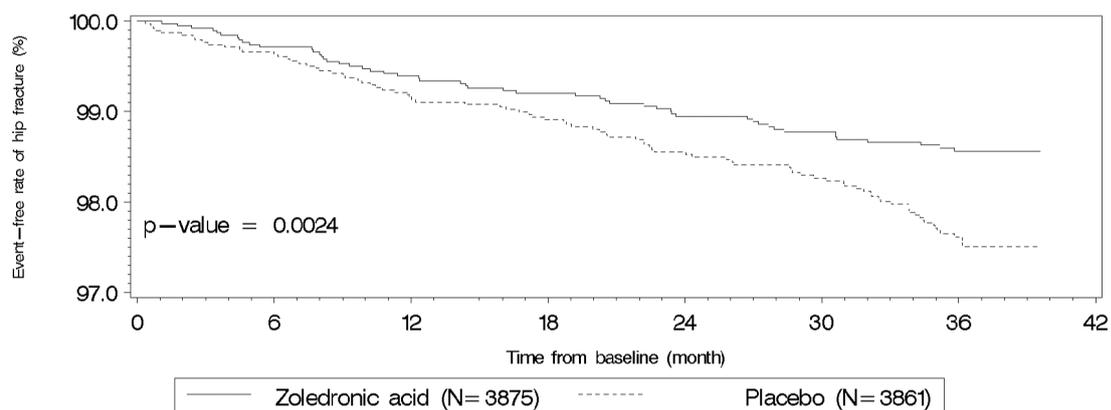
A11.1 Vergleich Denosumab vs. Bisphosphonate

A11.1.1 Endpunkt Frakturen im Bereich der Hüfte



N = Number of subjects randomized

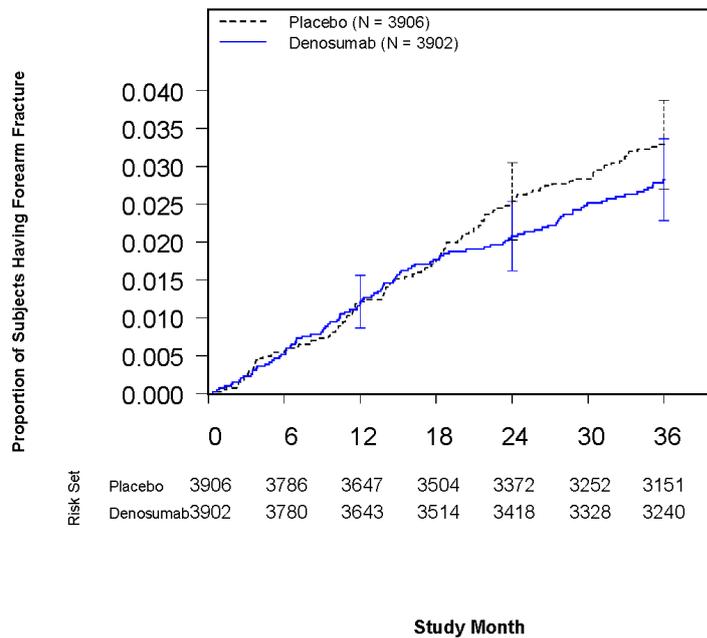
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven mit 95 %-Konfidenzintervallen (Zeitpunkte: 12, 24 und 36 Monate) für den Endpunkt Frakturen im Bereich der Hüfte aus der Studie FREEDOM (Full Analysis Set [FAS]; Datenschnitt: 04.11.2008)



- The curve is estimated from the Kaplan–Meier survival curve
- P–value is from a stratified log–rank test analyzed by study population stratum

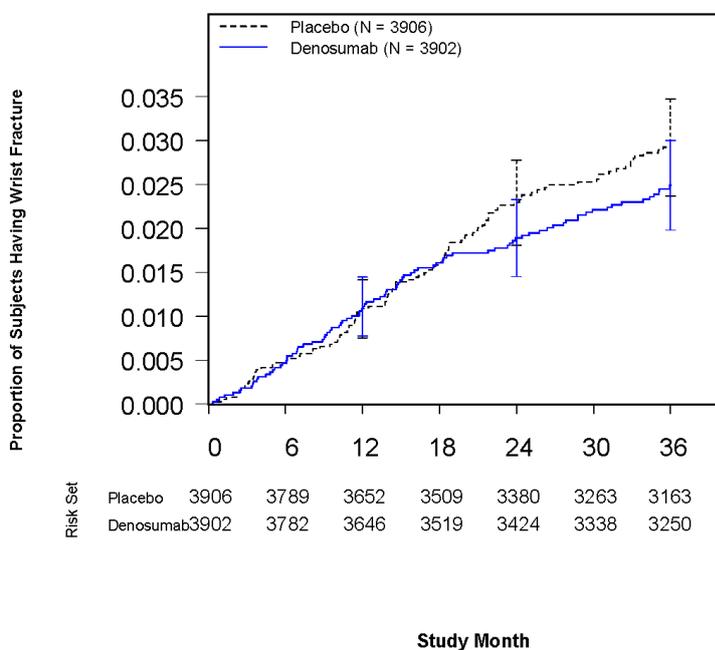
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Frakturen im Bereich der Hüfte aus der Studie HORIZON-PFT (Intention-to-treat[ITT]-Population; Datenschnitt: 05.09.2006)

A11.1.2 Endpunkt distale Radiusfrakturen



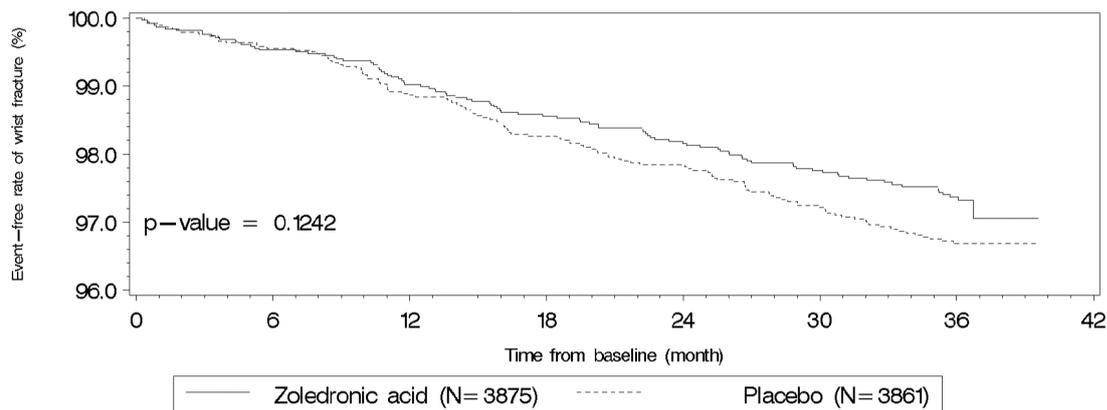
N = Number of subjects randomized

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven mit 95 %-Konfidenzintervallen (Zeitpunkte: 12, 24 und 36 Monate) für den Endpunkt distale Radiusfrakturen (Unterarmfrakturen) aus der Studie FREEDOM (Full Analysis Set [FAS]; Datenschnitt: 04.11.2008)



N = Number of subjects randomized

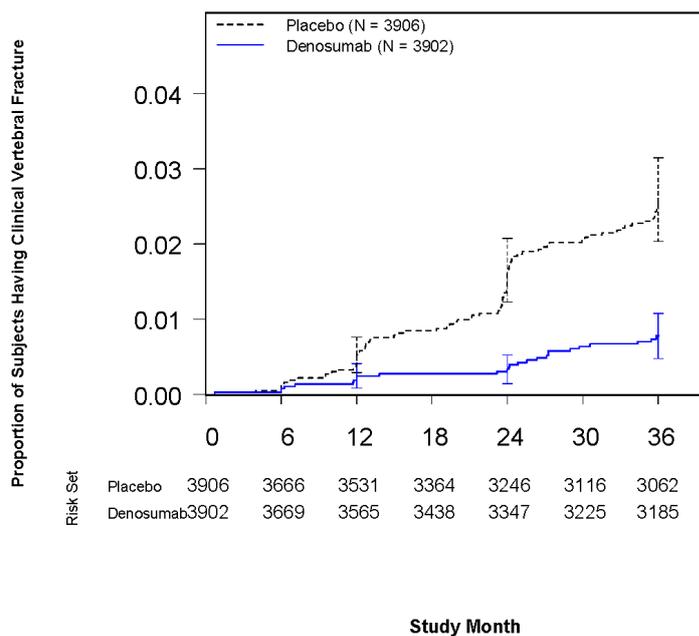
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven mit 95 %-Konfidenzintervallen (Zeitpunkte: 12, 24 und 36 Monate) für den Endpunkt distale Radiusfrakturen (Handgelenksfrakturen) aus der Studie FREEDOM (Full Analysis Set [FAS]; Datenschnitt: 04.11.2008)



- The curve is estimated from the Kaplan-Meier survival curve
- P-value is from a stratified log-rank test analyzed by study population stratum

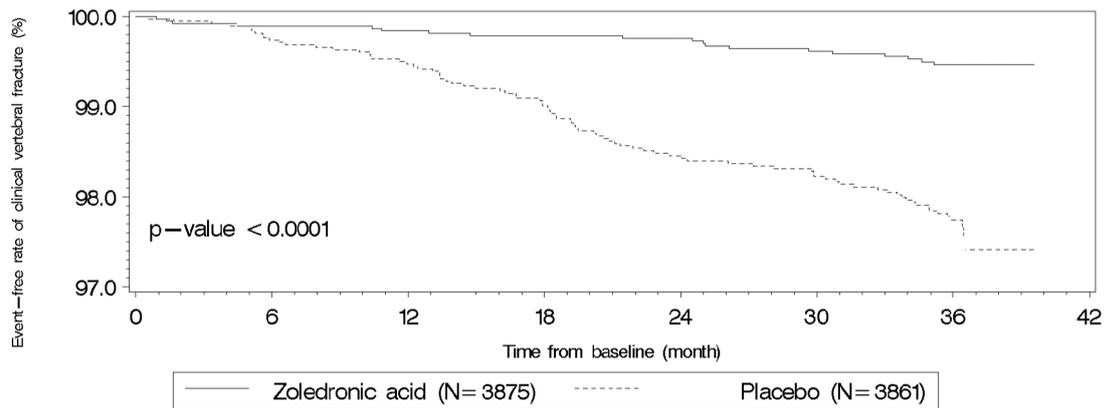
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt distale Radiusfrakturen (Handgelenksfrakturen) aus der Studie HORIZON-PFT (Intention-to-treat[ITT]-Population; Datenschnitt: 05.09.2006)

A11.1.3 Endpunkt symptomatische Wirbelkörperfrakturen



N = Number of subjects randomized

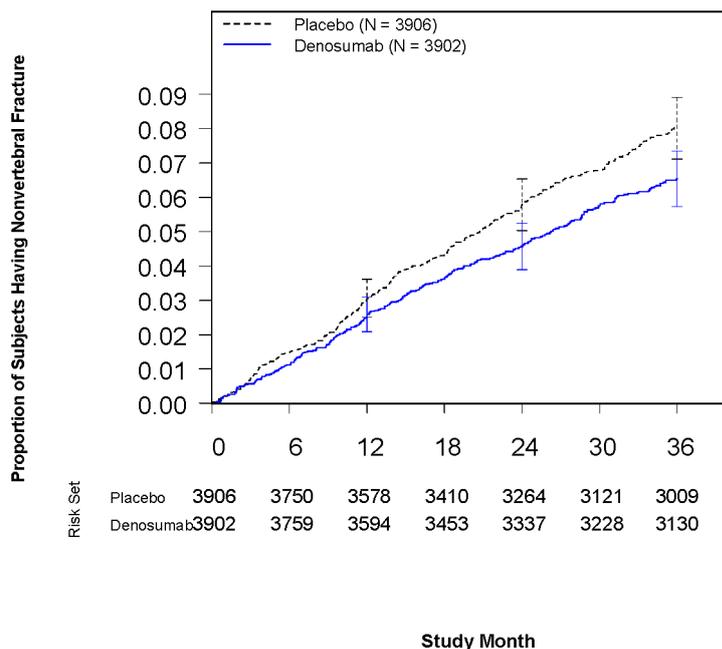
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven mit 95 %-Konfidenzintervallen (Zeitpunkte: 12, 24 und 36 Monate) für den Endpunkt symptomatische Wirbelkörperfrakturen aus der Studie FREEDOM (Full Analysis Set [FAS]; Datenschnitt: 04.11.2008)



- The curve is estimated from the Kaplan-Meier survival curve
- P-value is from a stratified log-rank test analyzed by study population stratum

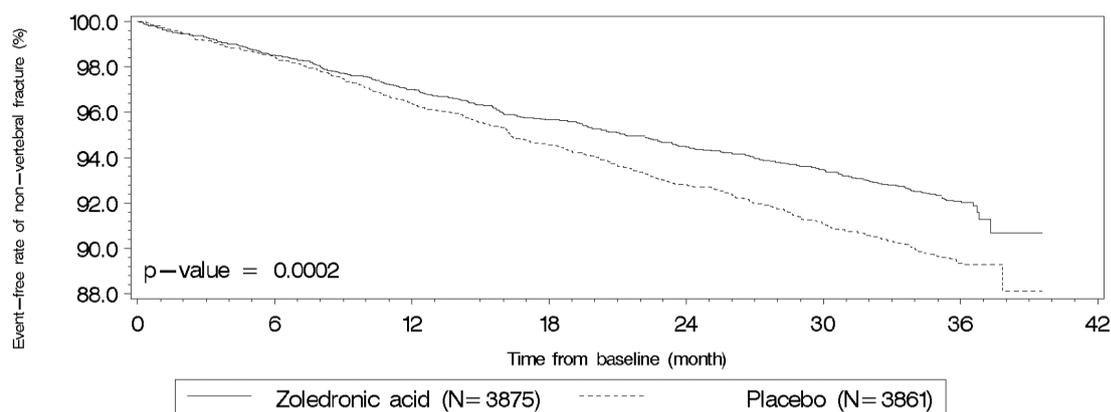
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt symptomatische Wirbelkörperfrakturen aus der Studie HORIZON-PFT (Intention-to-treat[ITT]-Population; Datenschnitt: 05.09.2006)

A11.1.4 Endpunkt nicht vertebrale symptomatische Frakturen



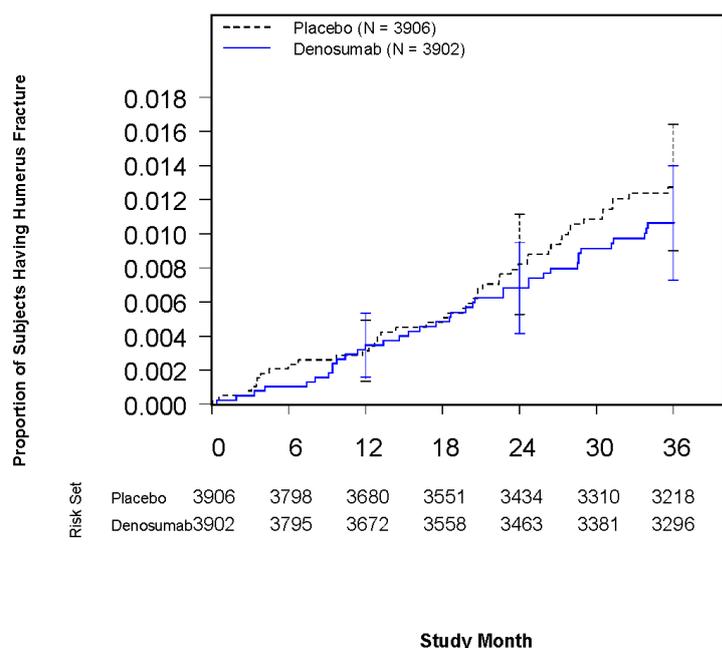
N = Number of subjects randomized

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven mit 95 %-Konfidenzintervallen (Zeitpunkte: 12, 24 und 36 Monate) für den Endpunkt nicht vertebrale symptomatische Frakturen aus der Studie FREEDOM (Full Analysis Set [FAS]; Datenschnitt: 04.11.2008)



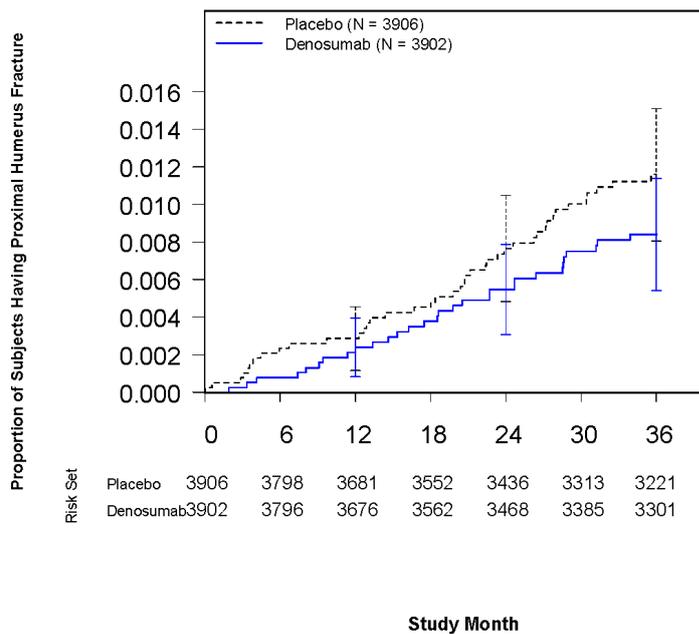
- The curve is estimated from the Kaplan–Meier survival curve
- P–value is from a stratified log–rank test analyzed by study population stratum

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt nicht vertebrale symptomatische Frakturen aus der Studie HORIZON-PFT (Intention-to-treat[ITT]-Population; Datenschnitt: 05.09.2006)



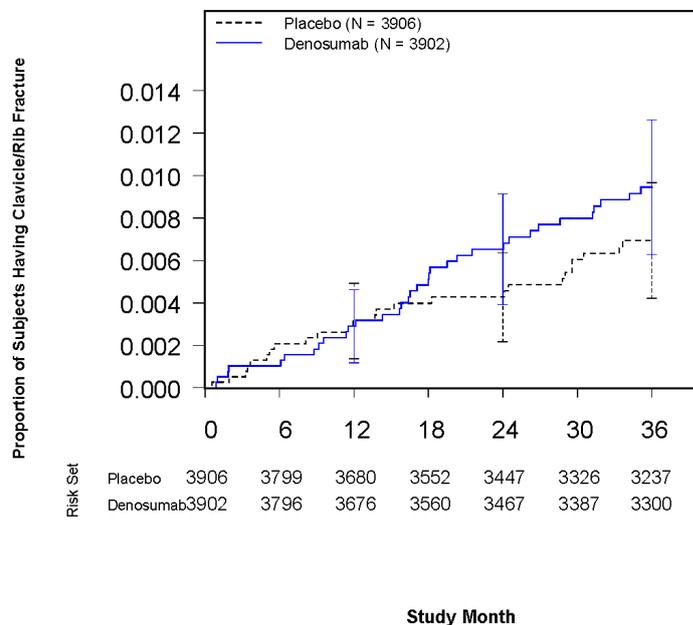
N = Number of subjects randomized

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven mit 95 %-Konfidenzintervallen (Zeitpunkte: 12, 24 und 36 Monate) für die Einzelkomponente Oberarmfrakturen des kombinierten Endpunkts nicht vertebrale symptomatische Frakturen aus der Studie FREEDOM (Full Analysis Set [FAS]; Datenschnitt: 04.11.2008)



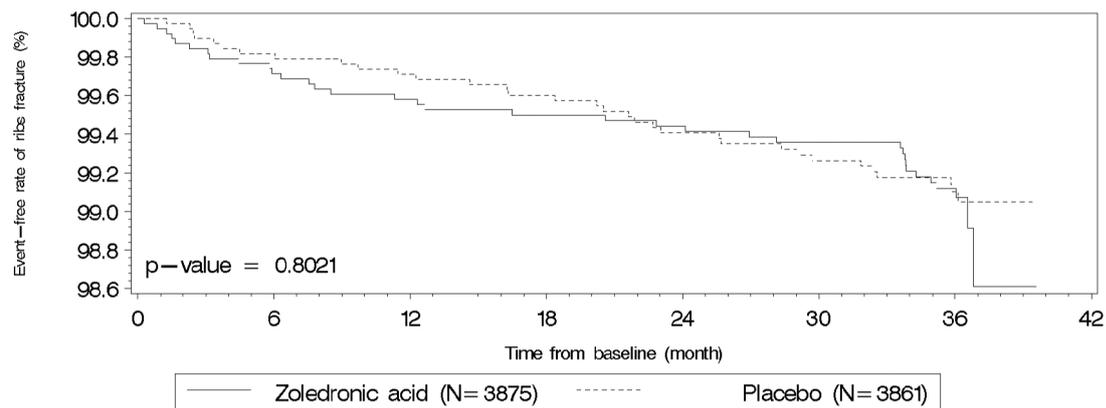
N = Number of subjects randomized

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven mit 95 %-Konfidenzintervallen (Zeitpunkte: 12, 24 und 36 Monate) für die Einzelkomponente proximale Oberarmfrakturen des kombinierten Endpunkts nicht vertebrale symptomatische Frakturen aus der Studie FREEDOM (Full Analysis Set [FAS]; Datenschnitt: 04.11.2008)



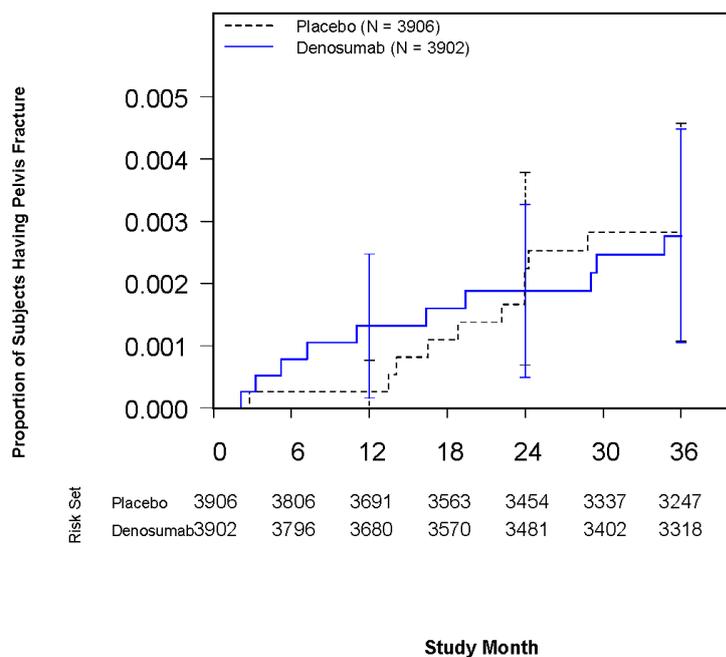
N = Number of subjects randomized

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven mit 95 %-Konfidenzintervallen (Zeitpunkte: 12, 24 und 36 Monate) für die Einzelkomponente Rippenfrakturen des kombinierten Endpunkts nicht vertebrale symptomatische Frakturen aus der Studie FREEDOM (Full Analysis Set [FAS]; Datenschnitt: 04.11.2008)



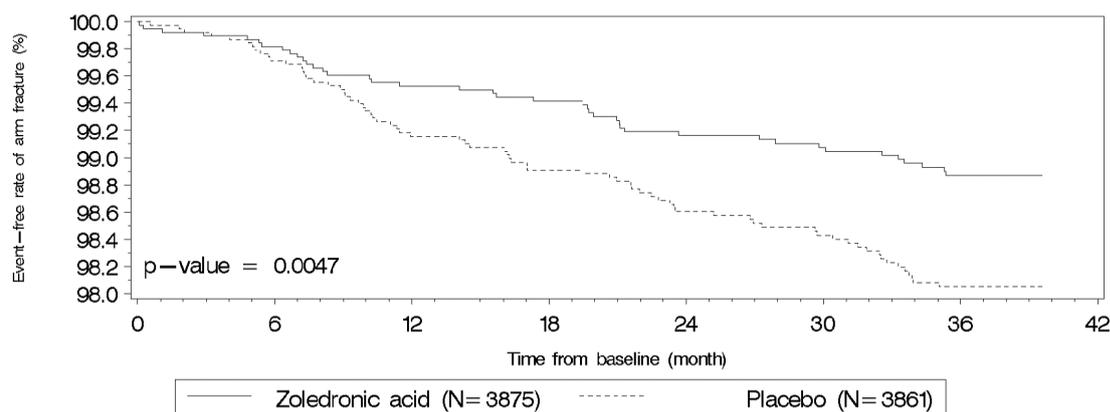
- The curve is estimated from the Kaplan–Meier survival curve
- P-value is from a stratified log–rank test analyzed by study population stratum

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für die Einzelkomponente Rippenfrakturen des kombinierten Endpunkts nicht vertebrale symptomatische Frakturen aus der Studie HORIZON-PFT (Intention-to-treat[ITT]-Population; Datenschnitt: 05.09.2006)



N = Number of subjects randomized

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven mit 95 %-Konfidenzintervallen (Zeitpunkte: 12, 24 und 36 Monate) für die Einzelkomponente Beckenfrakturen des kombinierten Endpunkts nicht vertebrale symptomatische Frakturen aus der Studie FREEDOM (Full Analysis Set [FAS]; Datenschnitt: 04.11.2008)



- The curve is estimated from the Kaplan–Meier survival curve
- P–value is from a stratified log–rank test analyzed by study population stratum

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für die Einzelkomponente Armfrakturen des kombinierten Endpunkts nicht vertebrale symptomatische Frakturen aus der Studie HORIZON-PFT (Intention-to-treat[ITT]-Population; Datenschnitt: 05.09.2006)

A11.2 Vergleich Teriparatid vs. Risedronat

A11.2.1 Endpunkt symptomatische Wirbelkörperfrakturen

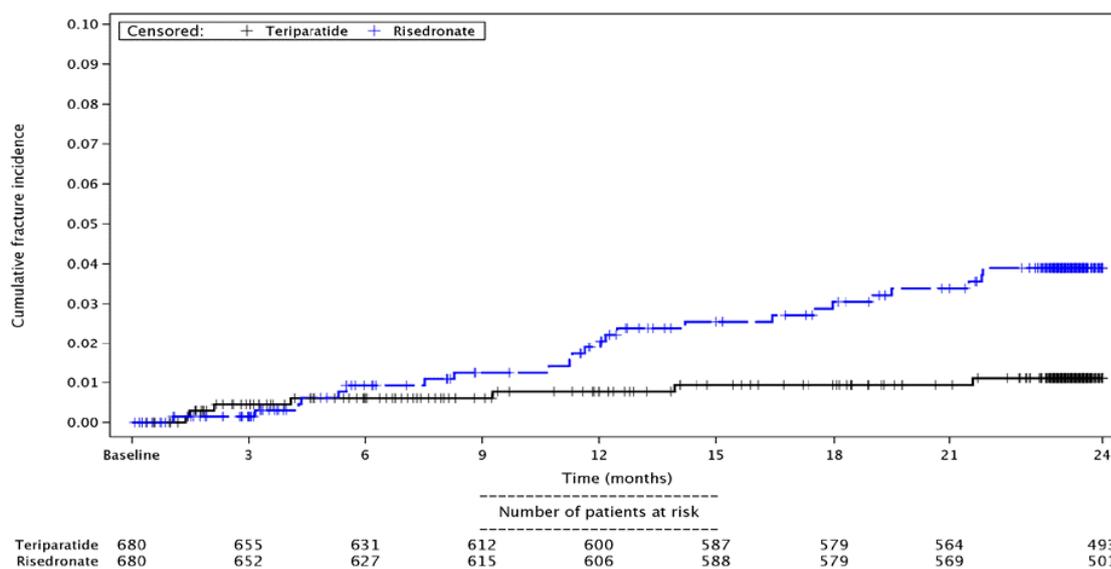


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt symptomatische Wirbelkörperfrakturen in der Studie VERO (Full Analysis Set [FAS]; Datenschnitt: 03.12.2016)

A11.2.2 Endpunkt nicht vertebrale symptomatische Frakturen

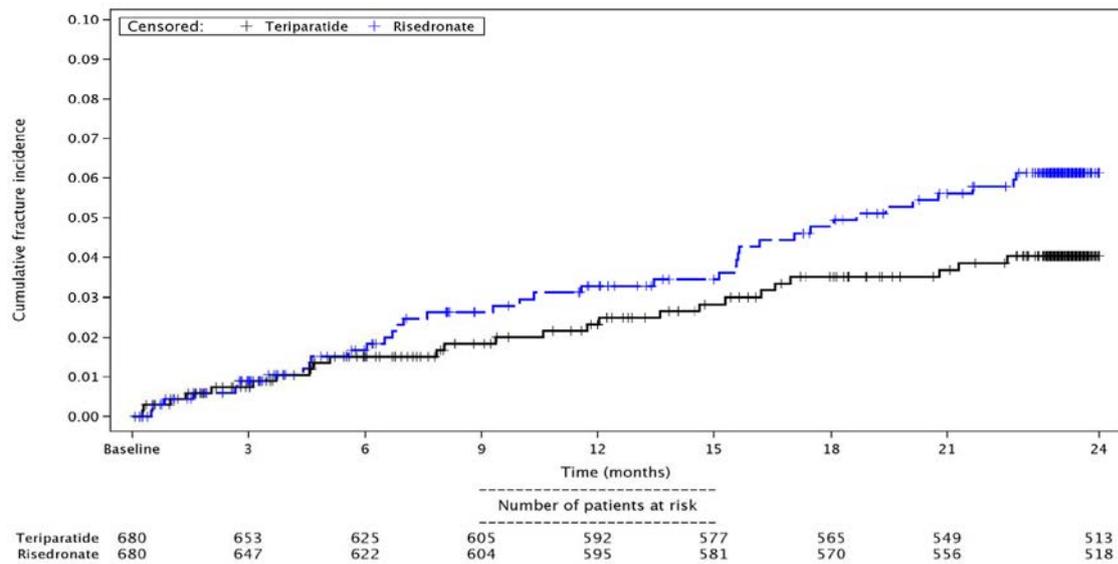


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt nicht vertebrale symptomatische Frakturen aus der Studie VERO (Full Analysis Set [FAS]; Datenschnitt: 03.12.2016)

A12 Bislang unveröffentlichte Informationen von pharmazeutischen Unternehmen

Nachfolgend werden bislang unveröffentlichte Informationen zu relevanten Studien, die in der vorliegenden Datensituation betrachtet wurden (siehe in der vorliegenden Datensituation resultierende Vergleiche in Abschnitt A3.2) und für die ausschließlich ein Studienbericht aus Herstellerunterlagen verfügbar war (siehe Tabelle 17), beschrieben.

A12.1 Alendronat

A12.1.1 Studie MK0217-041

Die Studie MK0217-041 ist eine in Italien durchgeführte, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele Phase-III-Studie, in der unterschiedliche Alendronat-Dosierungen (10 mg und 20 mg oral jeweils täglich) im Vergleich zu Placebo (oral) sowie die Gabe von Calcitonin (100 I.E./Tag intranasal) bei postmenopausalen Patientinnen mit Osteopenie untersucht wurde. Die Studie wurde im Zeitraum von März 1991 bis Juni 1993 durchgeführt.

Primäres Ziel der Studie war die Untersuchung des Einflusses von Alendronat und von Calcitonin auf die BMD der Lendenwirbelsäule (posteroanterior). Sekundäre Ziele waren u. a. die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf die BMD des Oberschenkelhalses sowie das Auftreten von UEs.

Die ursprünglich geplante Fallzahl von 45 Patientinnen pro Behandlungsgruppe berücksichtigte die Annahme einer Differenz von 3,6 % in der mittleren prozentualen Änderung der BMD der Lendenwirbelsäule nach 2 Jahren zwischen der Placebo- und den Alendronat-Behandlungsgruppen mit einer Power von 95 % und einem 2-seitigen Test zum Niveau 5 %. Eine Differenz innerhalb der Gruppen von 2,7 % kann dabei mit einer Power von 95 % für Patientinnen, die mit 10 mg oder 20 mg Alendronat behandelt werden, detektiert werden.

Die Patientinnen wurden den Behandlungsgruppen gemäß einem vom Sponsor zentral generierten Randomisierungsschema zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte unter Verwendung doppelter Briefumschläge, die die Gruppenzuteilung beinhalteten. In den Studienzentren wurde die Behandlungsnummer für jede konsekutive Patientin entsprechend der Gruppenzuteilung des vorgesehenen, nächstfolgenden Briefumschlags zugewiesen. Die verblindete Zuteilung erfolgte nur für die unterschiedlichen Alendronat-Dosierungen und Placebo, die Zuteilung zum Calcitonin-Arm erfolgte offen. Weder die Patientinnen noch die klinischen Untersucher wussten, welche Patientin welche Studienmedikation erhielt. Im ersten Jahr der Studie war zudem das Personal des Sponsors verblindet. Die Entblindung von ausgewähltem Personal des Sponsors, welches in die Reviewprozesse und Dokumentation der Studienergebnisse involviert war, erfolgte nach dem ersten Jahr zur Durchführung einer vorab geplanten Interimsanalyse.

Die Studie bestand aus einer Screening-Visite und einer 24-monatigen Behandlungsphase, in der die Patientinnen Alendronat, Placebo oder Calcitonin erhielten. Die Randomisierung wurde am Anfang der Behandlungsphase vorgenommen. Während der Behandlungsphase erhielten

die Patientinnen ein Kalzium-Supplement (500 mg/Tag Kalzium). Visiten fanden während der Behandlungsphase zu Monat 3, 6, 9, 12, 18 und 24 statt. Zu den Visiten wurden klinische Untersuchungen durchgeführt und UEs dokumentiert.

Die wichtigsten Ein- / Ausschlusskriterien der Studie waren: Alter von 50 bis 75 Jahren; postmenopausal seit mindestens 4 Jahren; Osteopenie (niedrige Knochendichte an der Lendenwirbelsäule) definiert als entweder $BMD \leq 0,99 \text{ g/cm}^2$ gemessen mittels Lunar-DPX oder $BMD \leq 0,86 \text{ g/cm}^2$ mittels Hologic-Quantitative-Digital-Radiography (QDR), Norland- oder Sophos-Densitometer-Messung; BMI zwischen 15 % unter und 30 % über Normalgewicht; spinale Anatomie geeignet für DXA der Lendenwirbelsäule (≥ 3 Wirbelkörper von L1 bis L4 messbar); Frakturen in maximal 1 Lendenwirbelkörper (L1 bis L4); keine rheumatoide Arthritis. Ausgeschlossen waren Patientinnen mit einer Vorbehandlung mit Bisphosphonaten, mit Fluorid ($\geq 1 \text{ mg/Tag}$), Vitamin A (5000 I.E./Tag), Vitamin D (1000 I.E./Tag), mit Calcitonin < 3 Monate vor Studienbeginn, mit u. a. Östrogen, anabolischen Steroiden, Glukokortikoiden oder Progestin über einen Zeitraum > 2 Wochen innerhalb der letzten 6 Monate oder mit Schilddrüsenhormon (außer in stabiler Dosierung ≥ 6 Wochen und Vorliegen einer Euthyreose).

Die Auswertung der Endpunkte zur Wirksamkeit wurde auf Basis der Intention-to-treat[ITT]-Population durchgeführt, die Patientinnen mit Protokollverstößen einschloss, sofern Daten zu Behandlungsbeginn sowie zu ≥ 1 Zeitpunkt während der Behandlung vorlagen. Fehlende Werte wurden hier mittels LOCF-Methode ersetzt. Zudem wurde eine Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte auf Basis der Per-Protocol-Population durchgeführt. Dabei wurden Patientinnen mit Protokollverstößen aus der Analyse ausgeschlossen sowie (vor dem Auswertungszeitpunkt) fehlende Werte nicht eingeschlossen. Beschreibung der relevanten statistischen Verfahren: Die Wirksamkeitsendpunkte zur BMD (prozentuale Änderung nach 2 Jahren im Vergleich zu Studienbeginn bzw. nach 1 Jahr im Vergleich zu 2 Jahren) wurden mittels Varianzanalyse (ANOVA) ausgewertet. Die Sicherheitsendpunkte zu UEs (Inzidenz) wurden mittels Fisher's exaktem Test ausgewertet.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

A12.1.2 Studie MK0217-063

Die Studie MK0217-063 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele Phase-III-Studie, in der Alendronat 10 mg/Tag (oral) mit Placebo (oral) bei postmenopausalen Patientinnen mit Osteopenie verglichen wurden. Die Studie wurde im Zeitraum von Oktober 1993 bis 1997 durchgeführt.

Primäres Ziel der Studie war die Untersuchung des Einflusses von Alendronat auf die BMD der Lendenwirbelsäule (posteroanterior). Sekundäre Ziele waren u. a. die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf die BMD des Unterarms, der Hüfte und des gesamten Körpers sowie das Auftreten von UEs.

Die geplante Fallzahl von 40 Patientinnen pro Behandlungsgruppe berücksichtigte die Annahme einer Differenz von 2,7 % zwischen den Behandlungsgruppen bzw. von 2,0 % innerhalb der Behandlungsgruppen mit einer Power von 90 % und einem 2-seitigen Test zum Niveau 5 %. Dabei wurde eine Abbruchrate von 10 % pro Jahr angenommen.

Die Patientinnen wurden nach einer Placebo-Run-in-Phase den Behandlungsgruppen gemäß einem vom Sponsor zentral computergenerierten Randomisierungsschema zugeteilt. Weder die Patientinnen noch die klinischen Untersucher wussten, welche Patientin welche Studienmedikation erhielt. Ergebnisse der Knochendichtemessungen und Labortests, die Rückschlüsse auf die Behandlung der Patientin zulassen könnten, waren für den klinischen Untersucher bis zum Ende der verblindeten 2-jährigen Behandlungsphase verdeckt. Die klinischen Untersucher sowie die Patientin wurden nicht entblindet, außer es war notwendig, um die Sicherheit der Patientin und / oder anderer Studienteilnehmerinnen zu gewährleisten. In diesen Fällen wurde die Behandlung abgebrochen.

Die Studie bestand aus einer 2-wöchigen einfach verblindeten Placebo-Run-in-Phase, Screening-Visite und einer 24-monatigen Behandlungsphase, in der die Patientinnen Alendronat oder Placebo erhielten. Patientinnen, die vor dem Amendment des Protokolls mit Alendronat 5 mg/Tag oder entsprechendem Placebo begonnen hatten, wechselten bei der ersten Visite auf Alendronat 10 mg/Tag oder entsprechendem Placebo, sobald die Genehmigung des Institutional Review Boards (IRB) und die Einwilligung der Patientin vorlagen. Die Randomisierung wurde am Anfang der Behandlungsphase vorgenommen. Während der Behandlungsphase erhielten die Patientinnen ein Kalzium- sowie Vitamin-D-Supplement (500 mg/Tag Kalzium; 250 I.E./Tag Vitamin D3). Visiten fanden während der Behandlungsphase zu Monat 3, 6, 9, 12, 18 und 24 statt. Zu den Visiten wurden klinische Untersuchungen durchgeführt und UEs dokumentiert.

Die wichtigsten Ein-/Ausschlusskriterien der Studie waren: schwarze Patientinnen afrikanisch-amerikanischer Abstammung; Alter von 45 bis 80 Jahren; postmenopausal seit mindestens 3 Jahren; niedrige BMD an der Lendenwirbelsäule (L1 bis L4) definiert als $BMD \leq 0,86 \text{ g/cm}^2$ gemessen mittels Hologic-QDR; spinale Anatomie geeignet für DXA der Lendenwirbelsäule (≥ 3 Wirbelkörper von L1 bis L4 messbar); Frakturen in maximal 1 Lendenwirbelkörper (L1 bis L4); keine rheumatoide Arthritis. Ausgeschlossen waren Patientinnen mit einer Vorbehandlung mit Bisphosphonaten, mit Fluorid ($\geq 1 \text{ mg/Tag}$), Vitamin A (5000 I.E./Tag), Vitamin D (400 I.E./Tag), mit hochdosierten Glukokortikoiden oder mit u. a. Östrogen (mit wenigen Ausnahmen), anabolischen Steroiden, Calcitonin oder Progestin < 6 Monate vor Studienbeginn oder mit Schilddrüsenhormon (außer in stabiler Dosierung ≥ 3 Monate und Vorliegen einer Euthyreose).

Die Auswertung der Endpunkte zur Wirksamkeit wurde auf Basis aller Patientinnen durchgeführt, die die 2-jährige Behandlung mit der Studienmedikation abgeschlossen haben und von denen Daten zu Behandlungsbeginn sowie zu ≥ 1 auf die Behandlung folgenden Zeitpunkt vorlagen (Intention to treat [ITT]-Ansatz). Dabei wurden fehlende Werte mittels

LOCF-Methode ersetzt. Der ITT-Ansatz stellt die primäre Auswertung der Endpunkte zur BMD dar. Zudem wurde eine Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte auf Basis der Per-Protocol-Population durchgeführt. Dabei wurden Patientinnen mit Protokollverstößen aus der Analyse ausgeschlossen und fehlende Werte nicht mittels LOCF-Methode ersetzt. Beschreibung der relevanten statistischen Verfahren: Die Wirksamkeitsendpunkte zur BMD (prozentuale Änderung nach 2 Jahren im Vergleich zu Studienbeginn) wurden mittels Varianzanalyse (ANOVA) ausgewertet. Für die Auswertung der Sicherheitsendpunkte zu UEs wurde deskriptive Statistik genutzt.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

A13 Suchstrategien

A13.1 Bibliografische Datenbanken

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to November Week 4 2019,
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update December 03, 2019

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [246] – High specificity strategy
- RCT: Lefebvre [247] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision)

#	Searches
1	exp Osteoporosis/
2	Bone Density/
3	Osteoporotic Fractures/
4	(osteoporosis or osteoporotic or osteopen*).ti,ab.
5	(bone* adj3 (densit* or loss* or mass* or fragility* or resorption* or turnover*).ti,ab.
6	fracture*.ti.
7	or/1-6
8	Female/
9	women.ti,ab.
10	or/8-9
11	(bisphosphonat* or alendronat* or ibandronat* or risedronat* or risedronic* or zoledronat* or zoledronic*).mp.
12	(teriparatid* or denosumab*).mp.
13	or/11-12
14	and/7,10,13
15	Randomized Controlled Trial.pt.
16	Controlled Clinical Trial.pt.
17	(randomized or placebo or randomly).ab.
18	Clinical Trials as Topic/
19	trial.ti.
20	or/15-19
21	exp Animals/ not Humans/
22	20 not 21
23	and/14,22
24	cochrane database of systematic reviews.jn.
25	(search or MEDLINE or systematic review).tw.

#	Searches
26	meta analysis.pt.
27	or/24-26
28	and/7,13,27
29	or/23,28
30	29 not (comment or editorial).pt.
31	30 and (english or german).lg.

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations 1946 to December 03, 2019,
- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print December 03, 2019

#	Searches
1	(osteoporosis or osteoporotic or osteopen*).ti,ab.
2	(bone* and (densit* or loss* or mass* or fragility* or resorption* or turnover*)).ti,ab.
3	fracture*.ti.
4	or/1-3
5	women.ti,ab.
6	(bisphosphonat* or alendronat* or ibandronat* or risedronat* or risedronic* or zoledronat* or zoledronic*).mp.
7	(teriparatid* or denosumab*).mp.
8	or/6-7
9	and/4-5,8
10	(clinical trial* or random* or placebo).ti,ab.
11	trial.ti.
12	or/10-11
13	and/9,12
14	(search or meta analysis or medline or systematic review).ti,ab.
15	and/4,8,14
16	or/13,15
17	16 not (comment or editorial).pt.
18	17 and (english or german).lg.

2. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2019 December 03

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [246] – High specificity strategy
- RCT: Wong [246] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	exp Osteoporosis/
2	Bone Density/
3	(osteoporosis or osteoporotic or osteopen*).ti,ab.
4	(bone* adj3 (densit* or loss* or mass* or fragility* or resorption* or turnover*).ti,ab.
5	fracture*.ti.
6	or/1-5
7	Female/
8	women.ti,ab.
9	or/7-8
10	(bisphosphonat* or alendronat* or ibandronat* or risedronat* or risedronic* or zoledronat* or zoledronic*).mp.
11	(teriparatid* or denosumab*).mp.
12	or/10-11
13	and/6,9,12
14	(random* or double-blind*).tw.
15	placebo*.mp.
16	or/14-15
17	and/13,16
18	(meta analysis or systematic review or MEDLINE).tw.
19	and/6,12,18
20	or/17,19
21	20 not medline.cr.
22	21 not (exp animal/ not exp human/)
23	22 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.
24	23 and (english or german).lg.

3. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews: Issue 12 of 12, December 2019
- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 12 of 12, December 2019

ID	Search
#1	[mh "Osteoporosis"]
#2	[mh ^"Bone Density"]
#3	[mh ^"Osteoporotic Fractures"]
#4	(osteoporosis or osteoporotic or osteopen*):ti,ab
#5	(bone* NEAR/3 (densit* or loss* or mass* or fragility* or resorption* or turnover*)):ti,ab
#6	fracture*:ti
#7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6
#8	[mh ^"Female"]
#9	women:ti,ab
#10	#8 or #9
#11	bisphosphonat* or alendronat* or ibandronat* or risedronat* or risedronic* or zoledronat* or zoledronic*
#12	teriparatid* or denosumab*
#13	#11 or #12
#14	#7 and #10 and #13 in Trials
#15	#7 and #13 in Cochrane Reviews

A13.2 Studienregister

In PharmNet.Bund. Arzneimittel-Informationssystem erfolgte eine Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig identifiziert wurden.

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Advanced Search

Suchstrategie
(bisphosphonate OR alendronate OR ibandronate OR risedronate OR zoledronate OR teriparatide OR denosumab) AND AREA[ConditionSearch] (osteoporosis OR osteopenia)

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

Suchstrategie
(bisphosphonat* OR alendronat* OR "MK 217" OR ibandronat* OR risedron* OR "NE 58095" OR zoledron* OR "ZOL 446" OR "CGP-42446" OR teriparatid* OR LY333334 OR PF708 OR denosumab* OR "AMG 162") AND (osteoporo* OR osteopen*)

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
bisphosphonate AND osteoporosis OR alendronate AND osteoporosis OR MK 217 AND osteoporosis OR ibandronate AND osteoporosis OR risedron* AND osteoporosis OR NE 58095 AND osteoporosis OR zoledron* AND osteoporosis OR ZOL 446 AND osteoporosis OR CGP-42446 AND osteoporosis OR teriparatide AND osteoporosis OR LY333334 AND osteoporosis OR PF708 AND osteoporosis OR denosumab AND osteoporosis OR AMG 162 AND osteoporosis OR bisphosphonate AND osteopenia OR alendronate AND osteopenia OR MK 217 AND osteopenia OR ibandronate AND osteopenia OR risedron* AND osteopenia OR NE 58095 AND osteopenia OR zoledron* AND osteopenia OR ZOL 446 AND osteopenia OR CGP-42446 AND osteopenia OR teriparatide AND osteopenia OR LY333334 AND osteopenia OR PF708 AND osteopenia OR denosumab AND osteopenia OR AMG 162 AND osteopenia

A13.3 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

Zulassungsbehörden

EMA

URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>

Suchbegriffe
Fosamax, Adroavance, Fosavance, Binosto, Vantavo, Bonviva, Bondenza, Actonel, Aclasta, Forsteo, Terrosa, Movymia, Prolia

FDA

URL: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>

Suchbegriffe
Fosamax, Binosto, Fosamax plus D, Boniva, Actonel, Actonel with Calcium, Atelvia, Reclast, Forteo, Prolia

G-BA-Website und IQWiG-Website***G-BA***URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>

Suchbegriffe
osteoporose

IQWiGURL: <https://www.iqwig.de/>

Suchbegriffe
osteoporose

A14 Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen

Im Folgenden sind die Beziehungen der externen Sachverständigen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ mit Stand 11/2016. Das aktuelle Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externe Sachverständige

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Krause, Dietmar	ja	ja	ja	ja	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 selbstständig 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)?