



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

**Dokumentation der Anhörung zum  
Berichtsplan**

Auftrag: A19-10  
Version: 1.0  
Stand: 24.05.2022

# 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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>iii</b>
<b>1 Dokumentation der Anhörung .....</b>	<b>1</b>
<b>Anhang A Dokumentation der Stellungnahmen.....</b>	<b>2</b>

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **1 Dokumentation der Anhörung**

Am 10.12.2019 wurde der Berichtsplan in der Version 1.0 vom 03.12.2019 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 14.01.2020 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 9 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang A abgebildet.

Da sich aus den schriftlichen Stellungnahmen keine Unklarheiten ergaben, war die Durchführung einer wissenschaftlichen Erörterung der Stellungnahmen nicht erforderlich.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Berichtsplans überprüft. Durch die Anhörung ergaben sich keine Änderungen in der Berichtsmethodik. Der Vorbericht wird daher auf Grundlage des Berichtsplans in der Version 1.0 erstellt und auf der Website des IQWiG unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) veröffentlicht. Etwaige Spezifizierungen der Methodik werden im Vorbericht dargestellt. In Abschnitt A4.2 des Vorberichts wird gegebenenfalls auf wesentliche Argumente aus der Anhörung eingegangen.

## **Anhang A Dokumentation der Stellungnahmen**

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen .....</b>	<b>A 2</b>
<b>A.1.1 – Amgen GmbH .....</b>	<b>A 2</b>
<b>A.1.2 – Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V.           (DEGAM).....</b>	<b>A 19</b>
<b>A.1.3 – Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG) ....</b>	<b>A 23</b>
<b>A.1.4 – Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie e. V. (DGOU),           Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie e. V.           (DGOOC).....</b>	<b>A 28</b>
<b>A.1.5 – Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie e. V. (DGOU)</b>	<b>A 32</b>
<b>A.1.6 – Dachverband Osteologie e. V.....</b>	<b>A 35</b>
<b>A.1.7 – Lilly Deutschland GmbH .....</b>	<b>A 43</b>
<b>A.1.8 – UCB Pharma GmbH .....</b>	<b>A 47</b>
<b>A.1.9 – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. ....</b>	<b>A 53</b>

## **A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen**

### **A.1.1 – Amgen GmbH**

#### **Autorinnen und Autoren**

- Bartsch, Robert
- Dornstauder, Eugen
- Grajer, Karl-Heinz
- Kramer, Christopher
- Lebioda, Andrea
- Pietsch, Holger

## Stellungnahme zum Berichtsplan

Berichtnr: A19-10

**Titel: Nutzenbewertung von Bisphosphonaten, Teriparatid und Denosumab zur  
Behandlung der postmenopausalen Osteoporose**

**Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten  
und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der  
Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG  
veröffentlicht.**

<b>Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden</b> <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Robert Bartsch
Eugen Dornstauder
Dr. Karl-Heinz Grajer
Dr. Christopher Kramer
Andrea Lebioda
Holger Pietsch
<b>Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)</b>
<input checked="" type="checkbox"/> <b>im Namen folgender Institution / Organisation: Amgen GmbH, Riesstraße 24, 80992 München</b>
<input type="checkbox"/> <b>als Privatperson(en)</b>

**Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.**

### **Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)**

***Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.***

Die Osteoporose ist eine Erkrankung, die häufig als Begleiterscheinung des Alterns hingenommen wird. Dabei wird meist nur ein Teil der Patientinnen und Patienten adäquat nach Leitlinien diagnostiziert und erhält frühzeitig eine bedarfsgerechte Therapie. Teilweise wird erst nach mehreren Knochenbrüchen dem Verdacht einer Osteoporose nachgegangen. Im europäischen Vergleich ist dabei insbesondere in Deutschland ein hoher Handlungsbedarf gegeben. In einer Studie bei über 70-jährigen Frauen wurde bei Routinebesuchen beim Hausarzt, trotz einer erhöhten Frakturrisiko, nur bei 16 % die Diagnose Osteoporose gestellt. Zudem erhielt nur ein geringer Anteil der Studienteilnehmerinnen eine entsprechende Therapie. In Deutschland zeigten sich sowohl hinsichtlich der Diagnoserate und als auch der Therapierate im Vergleich zu allen anderen teilnehmenden Ländern sehr niedrige Werte (McCloskey, et al., 2019). Aufgrund dieser Umstände, kommt es in der langfristigen Betreuung der Patienten zu Komplikationen mit erhöhter Morbidität und Mortalität. Die Folgen sind eine erhöhte Frakturrisiko und dadurch bereits bei geringfügigen äußeren Anlässen Knochenbrüche. Jede dritte Frau bzw. jeder fünfte Mann erleidet im Laufe des Lebens mindestens eine Fraktur, die durch die Osteoporose bedingt ist (IOF, 2019).

Amgen begrüßt daher, dass sowohl auf Ebene des G-BA, EUNetHTA sowie IQWiG mehrere Verfahren eingeleitet und bearbeitet wurden, um die Versorgung bei dieser schweren chronischen Erkrankung zu verbessern. Mit dem IQWiG-Verfahren [A19-10] wurde nun eine Nutzenbewertung der wichtigsten Therapieoptionen zur Behandlung der Osteoporose in die Wege geleitet. Amgen möchte die Gelegenheit nutzen hierzu Stellung zu beziehen.

Im vergleichbaren Verfahren „[A16-70] Nutzenbewertung von biotechnologisch hergestellten Wirkstoffen zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis“ wurde eine mündliche wissenschaftliche Erörterung nach Eingang aller Stellungnahmen zum vorläufigen Berichtsplan durchgeführt (IQWiG, 2017a). Das aktuelle IQWiG Methodenpapier in der Version 5.0 sieht dies weder explizit vor noch wird dies ausgeschlossen. Es wird um Information gebeten, ob eine mündliche wissenschaftliche Erörterung vorgesehen ist (IQWiG, 2017b).

**Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.**

Denosumab ist die erste und bisher einzige Therapie zur Behandlung der Osteoporose, durch die der RANK Ligand inhibiert wird. Durch diesen Mechanismus wird die Resorption des Knochenmaterials gehemmt und somit ein weiterer Abbau des Knochens verhindert, wodurch der Knochenaufbau wieder überwiegt.

Denosumab wird angewendet zur Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern mit erhöhtem Frakturrisiko. Bei postmenopausalen Frauen vermindert Denosumab signifikant das Risiko für vertebrale, nicht-vertebrale Frakturen und Hüftfrakturen (Amgen, 2019). Eine aktuelle systematische Literaturrecherche und eine darauf basierende Netzwerk Meta-Analyse (NMA) zeigten zudem eine bedeutsame Wirksamkeit von Denosumab im Vergleich zu den Bisphosphonaten Aledronat, Risedronat, Ibandronat und Zoledronat, die ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung sind (Simpson, et al., 2019).

Das Studienprogramm von Denosumab war das bisher umfangreichste zur Behandlung der Osteoporose. Neben der Behandlung von Frauen mit postmenopausalen Osteoporose und Männern bei erhöhtem Frakturrisiko ist Denosumab in folgenden weiteren Anwendungsgebieten zugelassen:

- Behandlung von Knochenschwund im Zusammenhang mit Hormonablation bei Männern mit Prostatakarzinom mit erhöhtem Frakturrisiko (Amgen, 2019).
- Behandlung von Knochenschwund im Zusammenhang mit systemischer Glukocorticoid-Langzeittherapie bei erwachsenen Patienten mit erhöhtem Frakturrisiko (Amgen, 2019).

Damit hat Denosumab im Vergleich zu den anderen zugelassenen Arzneimitteln die breiteste Zulassung um Patienten mit Osteoporose unterschiedlichster Ursache zu therapieren.

Amgen möchte zusätzlich auf die Notwendigkeit einer intensivierten multimodalen Therapie der Osteoporose hinweisen. Denn ein konsequentes Osteoporose-Management von Patienten führt zu signifikant niedrigeren Behandlungskosten sowie an Kosten für verordnete Schmerzmittel (Niedhardt, et al., 2013; Svedbom, et al., 2019). Die hiermit assoziierte Schmerzreduktion ist für den Patienten zudem höchst relevant.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
Hintergrund (S.3)	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p><i>„In amerikanischen und britischen Leitlinien wird zum Zeitpunkt der Erstellung des Berichtsplans eine Behandlung mit einem oralen Bisphosphonat (Alendronat, Risedronat oder Ibandronat) als Erstlinientherapie empfohlen.“</i></p>

<b>Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument</b>	<b>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</b> <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Denosumab sollte ebenfalls als mögliche Erstlinientherapie benannt werden. <u>Begründung:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In der IOF Leitlinie ist Denosumab als mögliche Erstlinientherapie genannt (Kanis, et al., 2019).</li> <li>• In der im Berichtsplan zitierten amerikanischen Leitlinie der AACE ist Denosumab neben Bisphosphonaten als mögliche Erstlinientherapie genannt (AACE, 2016).</li> <li>• In der ebenfalls im Berichtsplan zitierten britischen NOGG Leitlinie wird keine Präferenz zwischen Bisphosphonaten und Denosumab bezüglich der Effektivität gegeben (NOGG, 2017).</li> <li>• Auch die für Deutschland maßgebliche DVO Leitlinie nennt Denosumab als Erstlinientherapie (DVO, 2017).</li> </ul>
2 (S.4) und 4.1.1 (S.6)	<b>Anmerkungen:</b> <i>„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.“</i> <i>„Für die Nutzenbewertung zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose werden Studien berücksichtigt, in die postmenopausale Frauen eingeschlossen wurden, bei denen eine Behandlungsindikation der Osteoporose besteht.“</i>  <b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Gegenstand der Nutzenbewertung sollte nicht ausschließlich die Behandlung der postmenopausalen Osteoporose sein. Aus wissenschaftlicher Sicht wäre eine Untersuchung aller Ausprägungen der Osteoporose wünschenswert. In Leitlinien wird die Gesamtheit der Ausprägungen häufig als manifeste Osteoporose zusammengefasst. Aufgrund der hohen Prävalenz der Osteoporose bei Männern sollte die Population im Fokus der geplanten Nutzenbewertung zumindest auf die gesamte primäre Osteoporose erweitert werden. Diese umfasst sowohl die postmenopausale Osteoporose als auch die Osteoporose bei Männern. <u>Begründung:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zwar ist, wie vom IQWiG sehr treffend formuliert, die Prävalenz der Osteoporose bei Frauen höher, aber hinsichtlich der Pathophysiologie ist die postmenopausale Osteoporose ähnlich zur Osteoporose bei Männern, auch, wenn diese erst später im Leben auftritt als bei Frauen. Die medikamentösen Therapieempfehlung der aktuellen internationalen Leitlinien und insbesondere die des DACH-Verbandes für Osteologie sind jedoch nicht wesentlich unterschiedlich. Die Osteoporose bei Männern ist dabei gleichberechtigt in die Empfehlungen aufgenommen (DVO, 2017).</li> </ul>

<b>Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument</b>	<b>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</b> <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Von den sechs Wirkstoffen, die für die Bewertung im Fokus stehen, sind fünf auch für die Behandlung der Osteoporose bei Männern zugelassen. Dies trifft auf Alendronat, Denosumab, Risedronat, Teriparatid und Zoledronat zu (Amgen, 2019; Heumann, 2018; Heumann, 2019; Lilly, 2017; Novartis, 2019).</li> <li>• Insbesondere Denosumab ist bei den primären wie auch bei verschiedenen sekundären Formen der Osteoporose zugelassen (Amgen, 2019). Durch eine Erweiterung der zu bewertenden Population könnte ein größerer Evidenzkörper berücksichtigt werden.</li> <li>• In früheren Verfahren im Indikationsgebiet wurde ebenfalls nicht zwischen Frauen und Männern unterschieden. So sieht der G-BA Beschluss zur Osteodensitometrie keine Unterscheidung bei Frauen und Männern vor (G-BA, 2013). Auch bei der Entwicklung des DMP Osteoporose werden sowohl Frauen als auch Männer, die an Osteoporose leiden, berücksichtigt. Hierzu ein Zitat aus dem Verfahren [V17-02] Leitliniensynopse zum DMP Osteoporose - Rapid Report: <i>„In die Untersuchung wurden für Osteoporose entwickelte Leitlinien eingeschlossen. Die Zielpopulation der Leitliniensynopse bilden Patientinnen und Patienten mit Osteoporose“</i> (IQWiG, 2018).</li> </ul>
4.1.2 (S. 6)	<p><b>Anmerkung:</b> <i>„Bisphosphonate, Teriparatid und Denosumab zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose sollen untereinander verglichen werden und sind damit sowohl Prüf- als auch Vergleichsintervention.“</i></p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Es sollten keine Vergleiche zwischen antiresorptiven und osteoanabolen Wirkstoffen vorgenommen werden.</li> </ol> <p><u>Begründung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antiresorptive und osteoanabole Wirkstoffe werden bei unterschiedlichen Patienten und mit unterschiedlicher klinischer sowie therapeutischer Zielsetzung angewendet. So zeigen Beobachtungsstudien, dass Teriparatid häufig in Patienten mit einem deutlich höherem Frakturrisiko als Antiresorptiva angewendet werden (Yusuf, et al., 2018).</li> <li>• Zusätzlich unterscheiden sich die Therapiedauern beider Wirkstoffe. So ist Teriparatid als osteoanaboler Wirkstoff für eine deutlich kürzere sowie eingeschränkte Therapiedauer zugelassen (Teriparatid: Dauer ≤ 2 Jahre; Diese 24-monatige Therapie sollte im Laufe des Lebens beim gleichen Patienten nicht wiederholt werden. (EMA, 2019a)). Antiresorptive Wirkstoffe sind jedoch für eine längere Therapiedauer ohne zeitliche Einschränkung zugelassen (EMA, 2019b). Die Freedom Studie zeigte außerdem 10 Jahres-Langzeitdaten von Denosumab bei geringerer Frakturinzidenz und fortwährender Therapiesicherheit (Bone, et al., 2017). Auch die DVO Leitlinie grenzt Antiresorptiva und osteoanabole Wirkstoffe klar bezüglich ihrer Therapiedauer ab (DVO, 2017).</li> </ul>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zudem werden osteoanabole Substanzen und Antiresorptiva komplementär angewendet. Patienten, die eine osteoanabole Therapie erhalten haben, sollten im Anschluss bei Bedarf eine andere Therapie der Osteoporose erhalten (Lilly, 2017).</li> </ul> <p>2. Es sollte eine Abgrenzung zwischen Denosumab und Bisphosphonaten vorgenommen werden.</p> <p><u>Begründung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Niereninsuffizienz</b> So gibt die Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. an, dass bei einer Niereninsuffizienz ab eGFR &lt;30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> der Einsatz von Bisphosphonaten kontraindiziert ist und Denosumab als Alternative angewendet werden sollte (DEGAM, 2019). Zusätzlich ist die Anwendung von Bisphosphonaten bei eingeschränkter Nierenfunktion kontraindiziert (Heumann, 2019; MSD, 2019; Novartis, 2019; Ratiopharm, 2016).</li> <li>• <b>Nebenwirkungen</b> Bisphosphonate und Denosumab unterscheiden sich ebenfalls hinsichtlich ihres Nebenwirkungsprofils. Z.B. wurde Vorhofflimmern unter Anwendung von Zoledronat häufig berichtet, bei Anwendung von Denosumab hingegen nicht (Amgen, 2019; Novartis, 2019).</li> <li>• <b>Therapieadhärenz</b> Osteoporose ist eine chronische, zumeist lebenslange Erkrankung, die einer dauerhaften Therapie bedarf. Eine Therapie, die nicht gemäß der Zulassung angewendet wird (wegen Unverträglichkeiten, unterschiedlichen Applikationsarten, etc.) kann jedoch nicht die in Studien gezeigte Wirkung erzielen. In einer randomisiert kontrollierten Studie zeigte Denosumab, alle 6 Monate subkutan appliziert, eine signifikant höhere Adhärenz als die wöchentlich orale Gabe von Aledronsäure (Kendler, et al., 2011). Weiterhin zeigte die Studie von Fahrleitner-Pammer et al., eine konstant hohe 24 Monatspersistenz von Denosumab in Patienten mit hohem Frakturrisiko (Fahrleitner-Pammer, et al., 2017).</li> <li>• <b>Wirksamkeitsunterschied</b> Denosumab zeigte in Langzeitstudien einen kontinuierlich längeren Effekt auf den Endpunkt Veränderung der Knochendichte (bone marrow density, BMD), während für Zoledronsäure z.B. bei der BMD bereits früher ein Plateau erreicht wurde (Augoulea, et al., 2017). Zusätzlich beschreibt die DVO-Leitlinie eine unterschiedliche Therapieeffizienz von Bisphosphonaten und Denosumab in Abhängigkeit der verschiedenen Frakturlokalisationen (proximale Frakturen, Wirbelkörperfrakturen, periphere Frakturen) (DVO, 2017).</li> </ul>
4.1.3 (S. 7)	<p><b>Anmerkung:</b> <i>„Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet: (...)“</i></p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Frakturen im Bereich der Hüfte</i></li> <li>• <i>distale Radiusfrakturen</i></li> <li>• <i>symptomatische Wirbelkörperfrakturen</i></li> <li>• <i>andere symptomatische Frakturen (...)</i></li> </ul> <p><b>Vorgeschlagene Änderungen:</b></p> <p>1. Alle Formen von Frakturen, die durch die Osteoporose bedingt sind, sind für den klinischen Verlauf relevant und sollten für die Bewertung eingeschlossen werden. Darunter fallen auch kombinierte Endpunkte wie „jegliche klinische Frakturen“, „jegliche vertebrale Frakturen“, „nicht-vertebrale Frakturen“ sowie „Major Osteoporotic Fractures“ (Englische Bezeichnung ohne Übersetzung gemäß deutscher Leitlinie. Dabei werden Oberarmfrakturen, Unterarmfrakturen, klinische Wirbelkörperfrakturen, Hüftfrakturen zusammengefasst).</p> <p><u>Begründung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Generell sollte der gesamte Evidenzkörper Berücksichtigung finden, um auch Effekte wahrzunehmen, welche nicht mit Einzelendpunkten erreicht werden.</li> <li>• Die klinische Relevanz kombinierter Endpunkte spricht ebenfalls für einen Einschluss selbiger. So wurde auch im EUnetHTA Report zum Screening für Osteoporose der kombinierte Endpunkt „jegliche klinische Frakturen“ verwendet (EUnetHTA, 2019).</li> <li>• Morphometrische vertebrale Frakturen sollten aus folgenden Gründen Berücksichtigung finden: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Morphometrische vertebrale Frakturen wurden als prädiktiv für klinische Frakturen erkannt und sind der primäre Endpunkten einer Vielzahl von klinischen Studien. So beschreibt die Leitlinie des Dachverbands der deutschsprachigen wissenschaftlich osteologischen Gesellschaft e.V. (DVO), dass die Inzidenz von Frakturen bei Frauen und Männern ebenfalls mit der Anzahl und dem Schweregrad von Wirbelkörperfrakturen die als radiologischer Zufallsbefund erhoben wurden, zunimmt (DVO, 2017).</li> <li>○ Weiterhin wurde in einer Studie von Trone et al. gezeigt, dass Frauen mit zwei oder mehr morphometrischen vertebralen Frakturen ein erhöhtes Gesamt-Mortalitätsrisiko besitzen (Trone, et al., 2017).</li> <li>○ Eine weitere Studie bestätigte den Zusammenhang zwischen morphometrischen vertebralen Frakturen und einem erhöhten Risiko für spätere vertebrale und nicht-vertebrale Frakturen (Black, et al., 1999).</li> </ul> </li> <li>• Bei vielen Studienkonzepten in der Indikation wurde bei der Studienplanung nicht berücksichtigt, dass bezüglich jeder einzelnen Frakturart ein Vorteil gezeigt werden müsste. Entsprechend dürfte die Anzahl der Studienteilnehmer in vielen der identifizierten Studien zu</li> </ul>

<b>Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument</b>	<b>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</b> <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>gering ausfallen um hinsichtlich der vorgeschlagenen Endpunkte einen relevanten Unterschied zu zeigen.</p> <p>2. BMD sollte als Endpunkt eingeschlossen werden. <u>Begründung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Generell kann unter Berücksichtigung von BMD als Endpunkt ein größerer Evidenzkörper berücksichtigt und damit zusätzliche Informationen in die Analyse aufgenommen werden.</li> <li>• Zusätzlich belegen jüngste Studien und große Meta-Analysen nochmals eine signifikante Korrelation zwischen BMD und dem Frakturrisiko (Bouxsein, et al., 2019; Cosman, et al., 2017; Ferrari, et al., 2019; Kopperdahl, et al., 2014).</li> <li>• Auch im vorliegenden vorläufigen Berichtsplan wird BMD als wichtiger Einflussfaktor aufgenommen, da dieser als Effektmodifikator berücksichtigt wurde.</li> <li>• Gerade für die Darstellung des Krankheitsverlaufs ist BMD als Endpunkt ein wichtiger Parameter für den Wechsel zu einer neuen Therapielinie.</li> </ul> <p>3. Es wird darum gebeten, die Fraktarendpunkte zu operationalisieren bzw. spezifischer zu beschreiben.</p> <p>4. Es wird um Klarstellung gebeten, wie der Endpunkt „symptomatische Fraktur“ definiert ist, insbesondere wird um Klarstellung gebeten, ob hierunter auch sogenannte „klinische Frakturen“ fallen.</p> <p>5. Es wird um Klarstellung gebeten, wie die Fraktarendpunkte gemessen werden. <u>Begründung:</u> Es geht nicht hervor, ob der Fraktarendpunkt als Inzidenz oder Zeit bis zum ersten Auftreten einer Fraktur definiert ist. Es könnte von Vorteil sein beide Betrachtungsweisen zu berücksichtigen.</p>
4.1.4 (S.7)	<p><b>Anmerkung:</b> <i>„Eingeschlossen werden Studien mit einer Mindestdauer von 2 Jahren [1].“</i></p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Es wird darum gebeten darzulegen, welche Studiendauer als valide anzusehen ist und zu begründen, warum die entsprechende Mindeststudiendauer gewählt wurde. <u>Begründung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In einer Vorankündigung der Anfrage wurden vom IQWiG 24 Wochen angegeben. Dieser Zeitraum wurde später auf 24 Monate geändert.</li> <li>• Die EMA positioniert sich klar für den Einsatz von Studien mit einer Dauer von einem Jahr, sofern es sich nicht um Zulassungsstudien handelt: <i>“For compounds having demonstrated anti-fracture efficacy</i></li> </ul>

<b>Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument</b>	<b>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</b> <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>
	<p><i>and for which the indication “treatment of osteoporosis in postmenopausal women at increased risk of fracture” has been previously granted...an extension of the indication could be given...on the basis of the demonstration of non-inferiority...in a study of minimum one year.” (EMA, 2006). Damit würde bei einer Mindeststudiendauer von 2 Jahren ein signifikanter Anteil von Studien zur Osteoporose ausgeschlossen werden.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In der Nutzenbewertung zu Etelcalcetid im Rahmen des AMNOG zitiert das IQWiG diese EMA Leitlinien und gibt eine Mindeststudiendauer von einem Jahr an (IQWiG, 2017c).</li> </ul>
4.2.2 (S.11)	<p><b>Anmerkung:</b> <i>„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.“</i></p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Die einzuschließenden Studien sollten auf Dosierungen und Dosierungshäufigkeit gemäß der jeweiligen Zulassung reduziert werden. Eine off-label Behandlung sollte nicht Gegenstand der Untersuchung sein. Es wird ebenfalls darum gebeten, klarzustellen wie hierbei die methodisch adäquate Umsetzung der Studien geprüft wird.</p>
4.3.1 (S. 12)	<p><b>Anmerkung:</b> <i>„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.“</i></p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Es sollte begründet werden, warum trotz der längeren Mindeststudiendauer im Vergleich zu anderen chronischen Erkrankungen diese Grenzwerte verwendet werden.</p> <p><u>Begründung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es ist nicht ersichtlich, auf welcher wissenschaftlichen Grundlage 70 %, 30 % und 15 % herangezogen wurden.</li> </ul>

<b>Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument</b>	<b>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</b> <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Da üblicherweise bei chronischen Erkrankungen Studienlängen von 24 Wochen akzeptiert werden, sollte bei einem Zeitraum von mehr als 24 Wochen erwogen werden, ob nicht auch in diesem Punkt eine Anpassung erfolgen sollte.</li> </ul>
4.3.3 (S.13, 15)	<p><b>Anmerkungen:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>"Um die Prüfinerventionen innerhalb einer gemeinsamen Analyse vergleichen zu können, werden bevorzugt NMAs eingesetzt."</i></li> <li>2. <i>„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.“</i></li> <li>3. <i>„NMAs und indirekte Vergleiche werden zwar auch durchgeführt, wenn nicht alle Annahmen der Strukturqualität überprüfbar sind, weil beispielsweise keine ausreichende Anzahl von Studien vorliegt.“</i></li> <li>4. <i>„NMAs werden vorzugsweise mit frequentistischen Methoden (Modelle mit zufälligen Effekten) berechnet [29,30].“</i></li> <li>5. <i>„Bei binären Variablen werden Analysen primär anhand des relativen Risikos durchgeführt.“</i></li> </ol> <p><b>Vorgeschlagene Änderungen:</b></p> <p>Zu 1.: Es wird um Erläuterung gebeten, welche Software für die NMA eingesetzt wird.</p> <p>Zu 2.: Es wird um eine Klarstellung gebeten, unter welchen Annahmen Bisphosphonate zu Knoten zusammengefasst werden und unter welchen Bedingungen diese untereinander verglichen werden sollen. Der G-BA hatte in seinem Beschluss einen Vergleich von Bisphosphonaten untereinander angefordert: <i>„Eine Bewertung der Bisphosphonate untereinander ist von der Beauftragung umfasst“</i> (G-BA, 2019).</p> <p>Zu 3.: NMAs und indirekte Vergleiche sollten nur durchgeführt werden, wenn alle Annahmen der Strukturqualität überprüfbar sind.</p> <p><u>Begründung:</u> Dies wird auch im aktuell gültigen Methodenpapier des IQWiG selbst empfohlen: <i>„Bestehen große Zweifel, dass eine oder mehrere der grundlegenden Annahmen in ausreichendem Maß erfüllt sind, so sollte von der Anwendung indirekter Vergleiche abgesehen werden“.</i> (IQWiG, 2017b)</p> <p>Zu 4.:</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>a) Besteht das Netzwerk aus <math>\geq 5</math> Studien, sollte sich die Auswahl von Modellen mit zufälligen Effekten auf die Beispiele beschränken, wo die Studienheterogenität (geprüft mit geeigneten statistischen Methoden) keine Modelle mit festen Effekten zulässt.</p> <p><u>Begründung:</u> IQWiG Methodenpapier 5.0 und Entwurf für Version 6.0: <i>„Liegen Informationen darüber vor, dass die Effekte der einzelnen Studien homogen sind, ist eine Meta-Analyse unter der Annahme eines festen Effekts ausreichend.“</i> (IQWiG, 2017b; IQWiG, 2019).</p> <p>b) Besteht das Netzwerk aus <math>&lt; 5</math> Studien, sollten Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden.</p> <p><u>Begründung:</u> IQWiG Methodenpapier 5.0 und Entwurf für Version 6.0: <i>„Da im Fall sehr weniger Studien die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar ist [341], kann die Anwendung von Metaanalysen mit zufälligen Effekten zu sehr breiten Konfidenzintervallen führen, die möglicherweise keine Aussagen zur Evidenzlage mehr zulassen [45]. Gerade im Fall sehr weniger Studien sollte daher die Anwendung des Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung (siehe Abschnitt 3.1.4) in Erwägung gezogen werden [45].“</i> (IQWiG, 2017b; IQWiG, 2019).</p> <p>c) Modelle mit festen Effekten sind weiterhin nur dann sinnvoll, wenn den eingeschlossenen Studien u.a. die gleiche Population zugrunde liegt und diese Studien auch die gleichen Einschlusskriterien aufweisen. Diese Informationen liegen aber bei Literaturrecherchen nicht immer vollständig vor, so dass die Ergebnisse von Modelle sowohl mit festen als auch zufälligen Effekten berichtet werden sollten. Anschließend können die Modellübereinstimmungen miteinander verglichen werden. Aus methodischer Sicht wäre es somit generell vorzuziehen, sowohl feste als auch zufällige Effekte zu berechnen, um die größtmögliche Vergleichsbasis zu generieren.</p> <p>Zu 5.: Für Studien in denen Frakturen als eine Mischung aus Inzidenz und Hazard Ratio dokumentiert wurden, kann die Methode von Woods et al. verwendet werden (Woods, et al., 2010). Die Methode von Woods et al. erlaubt in diesem Fall eine kombinierte Analyse.</p>
4.3.5 (S.16)	<p><b>Anmerkungen:</b></p> <p>1. <i>„Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Alter</i></li> <li>• <i>Abstammung</i></li> <li>• <i>Schwere der Erkrankung</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Frakturen zu Studienbeginn</i></li> <li>• <i>BMD“</i></li> </ul> </li> </ul>

<b>Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument</b>	<b>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</b> <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>2. <i>„Sollten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden.“</i></p> <p><b>Vorgeschlagene Änderungen:</b></p> <p>Zu 1.:</p> <p>Aufgrund der vorgeschlagenen Änderung auch Männer mit in die Analyse einzubeziehen, sollte das Geschlecht als möglicher Effektmodifikator aufgenommen werden (siehe 4.1.1).</p> <p>Weiterhin wurden folgende Baseline Charakteristika in der großen Zulassungsstudie zu Denosumab (Freedom) sowie der zugehörigen Verlängerungsstudie angegeben und können als zusätzliche Effektmodifikatoren eingesetzt werden (Bone, et al., 2017; Cummings, et al., 2009):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BMI</li> <li>• Region</li> <li>• T-score</li> <li>• Prävalente vertebrale Fraktur</li> <li>• Serum 25-hydroxyvitamin D</li> <li>• Jahre seit Menopause</li> </ul> <p>Als weitere Punkte können noch relevante Begleitmedikationen hinzugezogen werden, darunter z.B. Glukocorticoide oder Hormontherapie bei Mamma- oder Prostatakarzinom.</p> <p>Weiterhin bleibt die Frage, wie unterschiedliche Studiendauern in der NMA berücksichtigt werden hinsichtlich verschiedener Netzwerke zu verschiedenen Zeitpunkten oder wie für verschiedene Nachbeobachtungszeiträume adjustiert wird (Simpson, et al., 2019).</p> <p>Zu 2.:</p> <p>Alle Subgruppenanalysen sollten ohne Ausnahmen im Berichtsplan festgelegt werden. Zusätzlich sollten die spezifischen Grenzwerte für alle Effektmodifikatoren angegeben werden. Analysen sollten a priori definiert und nicht datengetrieben erfolgen.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

1. AACE. (2016). Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. Abgerufen am 08. 01. 2020 von American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology: <https://journals.aace.com/doi/pdf/10.4158/EP161435.GL>
2. Amgen. (2019). Fachinformation Prolia. Abgerufen am 08. 01. 2020 von [https://www.prolia-rm.de/\\_files/116/prolia-60-mg-injektionsloesung-in-einer-fertigspritze.pdf](https://www.prolia-rm.de/_files/116/prolia-60-mg-injektionsloesung-in-einer-fertigspritze.pdf)
3. Augoulea, A; Tsakonas, E; Triantafyllopoulos, I; Rizos, D; Armeni, E; Tsoltos, N; Tournis, S; Delgeoroglou, E; Antoniou, A; Lambrinouadaki, I. (2017). Comparative effects of denosumab or bisphosphonate treatment on bone mineral density and calcium metabolism in postmenopausal women. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2017 Mar 1;17(1):444-449.
4. Black, D., Arden, N., Palermo, L., Pearson, J., & Cummings, S. (1999). Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res.* 1999 May;14(5):821-8.
5. Bone, HG; Wagman, RB; Brandi, ML; Brown, JP; Chapurlat, R; Cummings, SR; Czerwinski, E; Fahrleitner-Pammer, A; Kendler, DL; Lippuner, K; Reginster, JY; Roux, C; Malouf, J; Bradley, MN; Daizadeh, NS; Wang, A; Dakin, P; Panacciuilli, N; Dempster, DW; Papapoulos, S. (2017). 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 Jul;5(7):513-523.
6. Bouxsein, ML; Eastell, R; Lui, LY; Wu, LA; de Papp, AE; Grauer, A; Marin, F; Cauley, JA; Bauer, DC; Black, DM. (2019). Change in Bone Density and Reduction in Fracture Risk:.. *Journal of Bone and Mineral Research, Vol. 33, No. 4, Month 2019, pp 1–11.*
7. Cosman, F., Hattersley , G., Hu, M., Williams, G., Fitzpatrick, L., & Black, D. (2017). Effects of Abaloparatide-SC on Fractures and Bone Mineral Density in Subgroups of Postmenopausal Women With Osteoporosis and Varying Baseline Risk Factors. *J Bone Miner Res.* 2017 Jan;32(1):17-23.
8. Cummings, SR; San Martin, J; McClung, MR; Siris, ES; Eastell, R; Reid, IR; Delmas, P; Zoog, HB; Austin, M; Wang, A; Kutilek, S; Adami, S; Zanchetta, J; Libanati, C; Siddhanti, S; Christiansen, C. (2009). Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361:756-765.
9. DEGAM. (2019). Versorgung von Patienten mit chronischer nicht-dialysepflichtiger Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis. Abgerufen am 08. 01. 2020 von Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin: <https://www.dgfn.eu/pressemeldung/neue-degam-leitlinie-zur-versorgung-von-patienten-mit-nicht-dialysepflichtiger-nierenerkrankung.html>
10. DVO. (2017). Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der OSTEOPOROSE bei postmenopausalen Frauen und bei Männern. Abgerufen am 08. 01. 2020 von Dachverband Osteologie: <https://www.dv->

osteologie.org/uploads/Leitlinie%202017/Finale%20Version%20Leitlinie%20Osteoporose%202017\_end.pdf

11. EMA. (2006). Guideline on the evaluation of medicinal products in the treatment of primary osteoporosis. Abgerufen am 08. 01. 2020 von European Medicines Agency: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-medicinal-products-treatment-primary-osteoporosis\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-medicinal-products-treatment-primary-osteoporosis_en.pdf)
12. EMA. (2019a). Forsteo: Summary of product characteristics. Abgerufen am 08. 01. 2020 von European Medicines Agency: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forsteo-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forsteo-epar-product-information_en.pdf)
13. EMA. (2019b). Prolia: Summary of Product Characteristics. Abgerufen am 08. 01. 2020 von European Medicines Agency: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/prolia-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/prolia-epar-product-information_en.pdf)
14. EUnetHTA. (2019). Screening for Osteoporosis in the general population. Abgerufen am 08. 01. 2020 von [https://eunetha.eu/wp-content/uploads/2019/09/2019-09-13\\_OTCA19\\_Screening-for-osteoporosis\\_final.pdf](https://eunetha.eu/wp-content/uploads/2019/09/2019-09-13_OTCA19_Screening-for-osteoporosis_final.pdf)
15. Fahrleitner-Pammer, A; Papaioannou, N; Gielen, E; Feudjo Tepie, M; Toffis, C; Frieling, I; Geusens, P; Makras, P; Boschitsch, E; Callens, J; Anastasilakis, AD; Niedhart, C; Resch, H; Kalouche-Khalil, L; Hadji, P. (2017). Factors associated with high 24-month persistence with denosumab: results of a real-world, non-interventional study of women with postmenopausal osteoporosis in Germany, Austria, Greece, and Belgium. *Arch Osteoporos.* 2017 Dec;12(1):58.
16. Ferrari, S; Libanati, C; Lin, CJF; Brown, JP; Cosman, F; Czerwinski, E; de Gregorio, LH; Malouf-Sierra, J; Reginster, J-Y; Wang, A; Wagman, RB; Lewiecki, EM. (2019). Relationship Between Bone Mineral Density T-Score and Nonvertebral Fracture Risk Over 10 Years of Denosumab Treatment. *Journal of Bone and Mineral Research, Vol. 34, No. 6, 2019, p. 1033–1040.*
17. G-BA. (2013). Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL): Osteodensitometrie bei Osteoporose. Abgerufen am 08. 01. 2020 von Gemeinsamer Bundesausschuss: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1655/2013-02-21\\_MVV-RL\\_Osteodensitometrie\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1655/2013-02-21_MVV-RL_Osteodensitometrie_BAnz.pdf)
18. G-BA. (2019). Konkretisierung des Auftrags des Gemeinsamen Bundesausschusses an das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Nutzenbewertung von Bisphosphonaten, Teriparatid und Denosumab zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose. Abgerufen am 08. 01. 2020 von Gemeinsamer Bundesausschuss: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5536/2019-01-17\\_IQWiG-Beauftragung\\_NB-Bisphosphonaten-Teriparatid-Denosumab\\_Auftragskonkretisierung.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5536/2019-01-17_IQWiG-Beauftragung_NB-Bisphosphonaten-Teriparatid-Denosumab_Auftragskonkretisierung.pdf)
19. Heumann. (2018). Fachinformation Alendronsäure Heumann. Abgerufen am 10. 01. 2020 von <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/014062>
20. Heumann. (2019). Fachinformation Risedronat. Abgerufen am 08. 01. 2020 von [https://www.heumann.de/fileadmin/user\\_upload/produkte/infos/Fachinformation-Risedronat-Heumann-35-mg-Filmtabletten.pdf](https://www.heumann.de/fileadmin/user_upload/produkte/infos/Fachinformation-Risedronat-Heumann-35-mg-Filmtabletten.pdf)
21. IOF. (2019). Ruinierte Knochen, ruiniertes Leben: Ein strategischer Plan zur Lösung der Fragilitätsfrakturkrise in Deutschland. Abgerufen am 08. 01. 2020 von International

- Osteoporosis Foundation: [http://share.iofbonehealth.org/EU-6-Material/Reports/IOF%20Report\\_GERMAN\\_DIGITAL\\_DE.pdf](http://share.iofbonehealth.org/EU-6-Material/Reports/IOF%20Report_GERMAN_DIGITAL_DE.pdf)
22. IQWiG. (2017a). [A16-70] Nutzenbewertung von biotechnologisch hergestellten Wirkstoffen zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis. Abgerufen am 10. 01. 2020 von <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/2016/a16-70-nutzenbewertung-von-biotechnologisch-hergestellten-wirkstoffen-zur-behandlung-der-rheumatoiden-arthritis.7688.html>
  23. IQWiG. (2017b). Allgemeine Methoden Version 5.0. Abgerufen am 10. 01. 2020 von <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>
  24. IQWiG. (2017c). [A17-25] Etelcalcetid (sekundärer Hyperparathyreoidismus) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Abgerufen am 10. 01. 2020 von <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte-301/arzneimittelbewertung/2017/a17-25-etelcalcetid-sekundaerer-hyperparathyreoidismus-nutzenbewertung-gemaess-35a-sgb-v.7919.html>
  25. IQWiG. (2018). Leitliniensynopse für ein DMP Osteoporose. Abgerufen am 08. 01. 2020 von <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/versorgung/v17-02-leitliniensynopse-zum-dmp-osteoporose-rapid-report.7868.html>
  26. IQWiG. (2019). Allgemeine Methoden: Entwurf für Version 6.0. Abgerufen am 10. 01. 2020 von <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>
  27. Kanis, JA; Harvey, NC; McCloskey, E; Bruyere, O; Veronese, N; Lorentzon, M; Cooper, C; Rizzoli, R; Adib, G; Al-Daghri, N; Campusano, C; Chandran, M; Dawson-Hughes, B; Javaid, K; Jiwa, K; Jiwa, F; Johansson, H; Lee, JK; Liu, E; Messina, D; Mkinsi, O; Pinto, D; Prieto-Alhambra, D; Saag, K; Xia, W; Zakraoui, L; Reginster, J. (2019). Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2019 Nov 13.
  28. Kendler, DL; McClung, MR; Freemantle, N; Lilliestol, M; Moffett, AH; Borenstein, J; Satram-Hoang, S; Yang, YC; Kaur, P; Macarios, D; Siddhanti, S. (2011). Adherence, preference, and satisfaction of postmenopausal women taking denosumab or alendronate. *Osteoporos Int* (2011) 22:1725–1735.
  29. Kopperdahl, DL; Aspelund, T; Hoffmann, PF; Sigurdsson, S; Siggerisdottir, K; Harris, TB; Gudnason, V; Keaveny, TM. (2014). Assessment of incident spine and hip fractures in women and men using finite element analysis of CT scans. *J Bone Miner Res.* 2014 Mar;29(3):570-80.
  30. Lilly. (2017). Fachinformation Forsteo. Abgerufen am 10. 01. 2020 von <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/005176>
  31. McCloskey, E; Rathi, J; Heijmans, S; Blagden, M; Palmer, K; Stad, R; O'Kelly, J; Papapoulos, S; . (2019). The osteoporosis treatment gap in patients at risk of fracture in European primary care: a large, multi-country cross-sectional study. *Fragility Fracture Network Global Congress; 28–30 August 2019; Oxford, UK.*
  32. MSD. (2019). Fachinformation Alendronat. Abgerufen am 08. 01. 2020 von [https://www.msd.de/fileadmin/files/fachinformationen/fosamax\\_woch.pdf](https://www.msd.de/fileadmin/files/fachinformationen/fosamax_woch.pdf)
  33. Niedhardt, C., Preising, A., & Eichhorn, C. (2013). Signifikante Reduktion von Krankenhauseinweisungen aufgrund osteoporoseassoziiertes Frakturen durch intensiviertere multimodale Therapie – Ergebnisse der Integrierten Versorgung Osteoporose Nordrhein. *Z Orthop Unfall* 2013; 151(1): 20-24.

34. NOGG. (2017). Clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. Abgerufen am 08. 01. 2020 von National Osteoporosis Guideline Group: <https://www.sheffield.ac.uk/NOGG/NOGG%20Guideline%202017.pdf>
35. Novartis. (2019). Fachinformation Aclasta. Abgerufen am 10. 01. 2020 von <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/008882>
36. ratiopharm. (2016). Fachinformation Ibandronsäure. Abgerufen am 08. 01. 2020 von <https://www.ratiopharm.de/index.php?elD=dumpFile&t=f&f=72671&g=-1&r=1894%2C1894&token=45f69621fc863e5f4d483216661e39e69434d8fb>
37. Simpson, E., Martyn-St, J., Hamilton, J., Wong, R., Gittoes, N., Selby, P., & Davis, S. (2019). Clinical effectiveness of denosumab, raloxifene, romosozumab, and teriparatide for the prevention of osteoporotic fragility fractures: A systematic review and network meta-analysis. *Bone*. 2020 Jan;130:115081.
38. Svedbom, A., Hadji, P., Hernlund, E., Thoren, R., McCloskey, E., Stad, R., & Stollenwerk, B. (2019). Cost-effectiveness of pharmacological fracture prevention for osteoporosis as prescribed in clinical practice in France, Germany, Italy, Spain, and the United Kingdom. *Osteoporos Int*. 2019 Sep;30(9):1745-1754.
39. Trone, D., Kritz-Silverstein, D., v. Mühlen, D., Wingard, D., & Barrett-Connor, E. (2017). Is Radiographic Vertebral Fracture a Risk Factor for Mortality? *American Journal of Epidemiology*, Volume 166, Issue 10.
40. Woods, B., Hawkins, N., & Scott, D. (2010). Network meta-analysis on the log-hazard scale, combining count and hazard ratio statistics accounting for multi-arm trials: A tutorial. *BMC Medical Research Methodology* volume 10, Article number: 54.
41. Yusuf, AA; Cummings, SR; Watts, NB; Feudjo, MT; Sprafka, JM; Zhou, J; Guo, H; Balasubramanian, A; Cooper, C. (21. March 2018). Real-world effectiveness of osteoporosis therapies for fracture reduction in post-menopausal women. *Arch Osteoporos*, 13(33). doi:10.1007/s11657-018-0439-3

**A.1.2 – Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V.  
(DEGAM)**

**Autorinnen und Autoren**

- Baum, Erika

# Stellungnahme zum Berichtsplan

Berichtnr: A19-10

**Titel: Nutzenbewertung von Bisphosphonaten, Teriparatid und Denosumab zur  
Behandlung der postmenopausalen Osteoporose**

**Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten  
und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der  
Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG  
veröffentlicht.**

**Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden**

*Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.*

Prof. Erika Baum

**Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt** (bitte ankreuzen)

- im Namen folgender Institution / Organisation: Deutsche Gesellschaft für  
Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)**
- als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

### Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

<p><b>Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.</b></p>
<p>Der Berichtsplan ist sehr gut. Lediglich bei den unerwünschten Wirkungen sollten noch explizit erfasst werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Infektionen, insbesondere Harnwegsinfekte (es gibt Hinweise auf immunsuppressive Wirkungen von Denusomab)</li> <li>- Herzrythmusstörungen, insbesondere Vorhofflimmern (aufgrund möglicher Elektrolytverschiebungen und einzelner Warnsignale bei i.v.. Bisphosphonaten, ist wichtiger Risikofaktor für Apoplex).</li> </ul>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
z. B. 3.4 (S.16)	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p>
	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

### Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.



### **A.1.3 – Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG)**

#### **Autorinnen und Autoren**

- Hadji, Peyman

## Stellungnahme zum Berichtsplan

Berichtnr: A19-10

**Titel: Nutzenbewertung von Bisphosphonaten, Teriparatid und Denosumab zur  
Behandlung der postmenopausalen Osteoporose**

**Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten  
und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der  
Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG  
veröffentlicht.**

<b>Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden</b> <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Prof. Dr. med. Peyman Hadji
<b>Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)</b>
<input checked="" type="checkbox"/> <b>im Namen folgender Institution / Organisation: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)</b>
<input type="checkbox"/> <b>als Privatperson(en)</b>

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

### Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

**Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.**

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung von Bisphosphonaten, Teriparatid und Denosumab im Vergleich untereinander.

Aus wissenschaftlicher Sicht ist eine vergleichende Untersuchung im Rahmen von direkten Vergleichsstudie (head-to-head Studien) die einzige valide Möglichkeit einer vergleichender Untersuchung.

In dieser Nutzenbewertung sollen auch sogenannte Netzwerk-Metaanalysen erstellt und zur Nutzenbewertung herangezogen werden. Hierbei besteht ein erhebliches Risiko für einen Bias. Da die zu erstellende Nutzenbewertung einen maßgeblichen Einfluss für die Verordnung einer spezifischen medikamentösen Therapie bei Osteoporose Patientinnen in der Zukunft haben wird, ist der Einschluss von Netzwerk-Metaanalysen in dieser Nutzenbewertung grundsätzlich und kategorisch abzulehnen!!!

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

<b>Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument</b>	<b>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</b> <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
1.Hintergrund: 2. Absatz. 1. (S.7)	<p><u>Anmerkung:</u> 1.“Hintergrund: 2 Absatz: 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.“</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Entsprechend der DVO S-III Leitlinien (1) sollte es heißen: Innerhalb der zentralen Messtechniken sollte primär die DXA Methode zum Einsatz kommen. Nur in Ausnahmefällen sollten andere Techniken wie die Quantitative Computer Tomography (QCT) oder die Quantitative Ultrasonometrie (QUS) präferentiell am Os Calcaneus zum Einsatz kommen.</p>
1.Hintergrund: 2. Absatz. (S.7)	<p><u>Anmerkung:</u> :„Messungen am proximalen Femur werden bevorzugt, da insbesondere bei älteren Menschen Knochendichte-messungen an der Wirbelsäule durch altersbedingt degenerierte Wirbelkörper für die Osteoporose nur eingeschränkt interpretierbare Werte liefern können.“</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Entsprechend der DVO S-III Leitlinien (1) sollte es heißen:</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	<b>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</b> <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	Eine Knochendichtemessung sollte grundsätzlich an der LWS sowie am proximalen Femur durchgeführt werden.
4.1.3. (S. 13)	<p><u>Anmerkung:</u> „Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet.“</p> <p>Hier fehlen die <b>morphometrischen Wirbelkörperfrakturen</b>, welche der Endpunkt eine großen Anzahl von RCT's sind und auch in den DVO S-III Leitlinien entsprechend gewürdigt werden (1). Eine Auswertung ohne morphometrischen Wirbelkörperfrakturen als Patientenrelevanter Endpunkt wäre unvollständig und würde das Ergebnis der Gesamtauswertung in Fragen stellen!</p>
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Aufnahme von morphometrischen Wirbelkörperfrakturen in die Reihe der patientenrelevante Endpunkte.</p>
4.1.5. (S. 14)	<p><u>Anmerkung:</u> „Eingeschlossen werden Studien mit einer Mindestdauer von 2 Jahren [1].“ Dies führt zu einer massiven Verzerrung in Bezug auf Teriparatid! Hier wurde aus bekannten Gründen die Zulassungsstudie (2) auch 18 Monaten abgebrochen. Somit liegen vornehmlich Daten mit einem Frakturrelevanten Endpunkt nicht über 18 Monate vor. Der Einschluss von Studien mit einer Mindestdauer von 2 Jahren würde zu einer unzulässigen Diskriminierung der aktuell einzigen osteoanabolen Substanz handeln!!!</p>
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Entweder grundsätzlich den Einschluss von Studien mit einer Dauer von mindestens 18 Monaten zuzulassen (das betrifft nur die Neer Studie) oder für Teriparatid eine Ausnahmeregelung zuzulassen!</p>
Tabelle 1 (S.15)	<p><u>Anmerkung:</u> Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss E5: Studientyp: RCT Es bleibt vollkommen unverständlich, warum keine Meta-Analysen und systematische Reviews in diese Nutzenbewertung eingeschlossen werden? Im Rahmen von Leitlinien stellen Meta-Analysen und systematische Reviews neben RCTs den höchsten Grad der Evidenz dar!</p>
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Um eine Ausgewogenen Nutzenbewertung vornehmen zu können müssen Meta-Analysen und systematische Reviews einbezogen werden!!!</p>

<b>Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument</b>	<b>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</b> <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
4.2.1. (S. 16)	<u>Anmerkung:</u> „Primäre Informationsquellen, bibliografische Datenbanken“: Nicht vollständig
	<u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Aufnahme von: PubMed
4.3.3. (S. 19)	<u>Anmerkung:</u> „Netzwerk-Metaanalysen“ In den vergangenen Jahren hat die Kritik an der Durchführung von Netzwerk-Metaanalysen deutlich zugenommen. Streng genommen stellt das Ergebnis einer direkter Vergleichsstudien den Goldstandard dar und sollte ausschließlich Grundlage der vergleichender Nutzenbewertung sein. Netzwerk-Metaanalysen beinhalten ein relativ großes Risiko für einen Bias. Es ist unmöglich oder zumindest außerordentlich zweifelhaft eine zukünftige Priorisieren der medikamentösen Therapie der Osteoporose, und um nichts anderes geht es hier, auf der Basis von Netzwerk-Metaanalysen durchzuführen!
	<u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Priorisieren auf direkte Vergleichsstudien. Solle eine Netzwerk-Metaanalyse zur Anwendung kommen, kann das Ergebnis nicht Grundlage einer vergleichenden Nutzenbewertung sein!

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Literaturverzeichnis

*Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.*

1. Dachverband Osteologie. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern: Langfassung [online]. 21.02.2019 [Zugriff: 09.07.2019]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/183-001I\\_S3\\_Osteoporose-Prophylaxe-Diagnostik-Therapie\\_2019-02.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/183-001I_S3_Osteoporose-Prophylaxe-Diagnostik-Therapie_2019-02.pdf).
2. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsman AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med. 2001 May 10; 344(19):1434-41

**A.1.4 – Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie e. V. (DGOU),  
Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie e. V.  
(DGOOC)**

**Autorinnen und Autoren**

- Maus, Uwe

# Stellungnahme zum Berichtsplan

Berichtnr: A19-10

**Titel: Nutzenbewertung von Bisphosphonaten, Teriparatid und Denosumab zur  
Behandlung der postmenopausalen Osteoporose**

**Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten  
und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der  
Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG  
veröffentlicht.**

**Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden**

*Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.*

Maus, Uwe, Univ.-Prof. Dr.

**Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt** (bitte ankreuzen)

- im Namen folgender Institution / Organisation: DGOU, DGOOC**
- als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

### Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

<b>Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.</b>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

<b>Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument</b>	<b>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</b> <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
Seite 2, Absatz 2	<p><u>Anmerkung:</u> Die Leitlinie des DVO empfiehlt grundsätzlich einen Therapiebeginn mit einem oralen Bisphosphonaten, sofern keine Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten bestehen. Zu ergänzen ist zusätzlich noch die Empfehlung des DVO, dass bei Patienten mit nachgewiesenem hohem Frakturrisiko die osteoanabole Therapie der antiresorptiven Fraktur, basierend auf den Daten der VERO-Studie, eine höhere Wirksamkeit gezeigt hat.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Evaluierung des individuellen Frakturrisikos hat einen Einfluss auf die Auswahl von Teriparatid als „first-line“ Therapie.</p>
Seite 6, Kap. 4.1.2, Absatz 2	<p><u>Anmerkung:</u> Verwendung des Brückenkomparators. Die Verwendung des Brückenkomparators für den Vergleich ist als schwierig zu betrachten, da bereits auch schon anderen Studien mit Mixed Methods keine eindeutigen Ergebnisse zeigen konnten. Hinzu kommt, dass in den Zulassungstudien der Brückenkomparator häufig die einzige Konstante darstellt, Patientencharakteristika und Begleitmedikation sowie die Basistherapie sehr heterogen sein können. Die Validität der Ergebnisse müsste insofern sehr kritisch betrachtet werden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Beurteilung der Medikation erfolgt anhand der vorhandenen Vergleichsstudien, hilfsweise und nachrangig kann auch die Beurteilung mittels Brückenkomparators erfolgen.</p>

<b>Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument</b>	<b>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</b> <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
Seite 7, Kap. 4.1.3	<p><u>Anmerkung: Die Aufstellung der Patientenrelevanten Endpunkte sind neben den symptomatischen Frakturen auch die morphometrischen Frakturen aufzunehmen, da diese perspektivisch einen wesentlichen Einfluss auf das Outcome haben. Auch die morphometrischen Frakturen beeinflussen die Gesamtüberlebensrate.</u></p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> <u>...morphometrischen Wirbelkörperfrakturen</u></p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

### Literaturverzeichnis

*Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.*

David L.Kendler et al, Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in postmenopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. Lancet 2017

### **A.1.5 – Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie e. V. (DGOU)**

#### **Autorinnen und Autoren**

- Böcker, Wolfgang
- Maus, Uwe (aus eigenem Wunsch per E-Mail vom 16.1.2020 aufgenommen, zusätzlich zur Stellungnahme unter A.1.4)
- Stumpf, Ulla

## Stellungnahme zum Berichtsplan

Berichtnr: A19-10

**Titel: Nutzenbewertung von Bisphosphonaten, Teriparatid und Denosumab zur  
Behandlung der postmenopausalen Osteoporose**

**Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten  
und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der  
Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG  
veröffentlicht.**

**Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden**

*Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.*

Böcker, Wolfgang Univ.-Prof. Dr.

Stumpf, Ulla, Dr. med.

**Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt** (bitte ankreuzen)

- im Namen folgender Institution / Organisation: DGOU**
- als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

### Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

**Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.**

Romosozumab (monoklonaler Sclerostin Antikörper, Handelsname: Eventity) ist ab sofort in der Europäischen Union für die Behandlung der manifesten Osteoporose (Definition: Osteoporose mit Frakturereignis) bei postmenopausalen Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko zugelassen.

Romosozumab ist nun neben Teriparatid das zweite osteoanabole (knochenaufbauende) Medikament zur Behandlung der manifesten Osteoporose. Aufgrund der Tatsache, dass die Refrakturnrate durch die Behandlung mit Romosozumab signifikant besser als durch die alleinige orale Bisphosphonat-Therapie gesenkt werden konnte, ist diese Behandlung besonders aus unfallchirurgischer Sicht relevant und sollte in der aktuellen Auswertung mit berücksichtigt werden (ARCH-Studie: Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. Kenneth G. Saag et al. N Engl J Med 2017; 377:1417-1427)

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

### Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

### **A.1.6 – Dachverband Osteologie e. V.**

#### **Autorinnen und Autoren**

- Kurth, Andreas



## Deckblatt

### zur Stellungnahme zum Berichtsplan

Berichtnr: A19-10

**Titel: Nutzenbewertung von Bisphosphonaten, Teriparatid und Denosumab zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose**

<b>Kontaktdaten einer Ansprechperson</b> (werden <u>nicht</u> veröffentlicht)	
Titel und Name:	Prof. Dr. med. Andreas Kurth
Tel./Fax-Nr.:	██████████ ██████████
E-Mail-Adresse:	████████████████████



## **Stellungnahme des Dachverband Osteologie e.V. zum IQWiG-Auftrag A19-10 Berichtsplan "Bisphosphonate, Teriparatid und Denosumab zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose**

### **Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt im Namen des Dachverbandes Osteologie e.V.**

Der vom GBA beauftragte Vergleich zu den in 4.1.3 festgelegten „Patientenrelevante Endpunkten“ kann objektiv nicht gelingen, da zum Krankheitsbild postmenopausale Osteoporose nur vereinzelt und in keinem Falle „head to head“ geführte Studien der Bisphosphonate untereinander oder im Vergleich zu Denosumab vorliegen, die den Endpunkt Gesamtmortalität oder Fraktur primär benennen.

In seinem Antwortschreiben auf die Anfrage eines im KV-Bereich Nordrhein tätigen Osteologen vom 16.10.2017 hatte Prof. Hecken klar und deutlich formuliert, welche Gründe für die Nachrangigkeit einer Therapie der manifesten Osteoporose mit Teriparatid zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung tragend sind.

Er stellte fest, dass wegen des Fehlens eines Nachweises der Überlegenheit hinsichtlich der Verhinderung von Frakturen gegenüber Bisphosphonaten und der um ein Vielfaches höheren Therapiekosten von Teriparatid eine Anwendung in der Regel unwirtschaftlich sei.

Dieser vom G-BA selbst geforderte Grundsatzvergleich „head to head“ zum Endpunkt Fraktur oder anderen patientenrelevanten Endpunkten kann jetzt nicht durch indirekte Vergleiche außer Kraft gesetzt werden.

Der indirekte Vergleich der jeweils geführten Zulassungsstudien über den Einsatz von Brückenkomperatoren ist aus Sicht der Evidenzbeurteilung nicht belastbar und somit angreifbar. Eine in den Leitlinien des DVO 2017 zitierte Studie zur Differenzialtherapie der Osteoporose, die 2012 durchgeführte "Mixed Treatment Comparison-Analyse" erbrachte z.B. keine belastbaren Ergebnisse, da die zum Vergleich herangezogenen Studien sich zum Teil sehr deutlich in der Kalzium- und Vitamin D-Versorgung unterschieden. (Murad et al Clinical review. Comparative effectiveness of drug treatments to prevent fragility fractures: a systematic review and network meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab.2012; Jun;97(6):1871-80.)

Ein weiterer hervorzuhebender Punkt weswegen belastbare Ergebnisse nicht erreichbar sind, ist das untersuchte Patientenkollektiv an sich mit zum Teil relevanten Altersunterschieden in den jeweiligen Studien und Risikoprofilen in den Studien.

In einem mit der AOK Plus Sachsen und Thüringen geführten Vertrag zur integrierten Versorgung von Patienten mit Osteoporose in Sachsen zeigte sich in der Auswertung, dass es nicht zur angestrebten signifikanten Risikoreduktion von Frakturen in der Interventionsgruppe kam. Bei der Selektion der Patienten der Vergleichsgruppe aus den allen Versicherten der AOK in Sachsen wurde eine Gruppe gebildet, deren mittleres Alter um ein Jahr jünger war als das der IV-Gruppe. Es ist bekannt, dass dieser Altersunterschied in der Bevölkerung von Sachsen das Risiko für proximale Hüftfrakturen um etwa 15 % verändert. Es wird vermutet, dass dieser Altersunterschied bei IV- und VG-Gruppen allein zu Unterschieden in der Frakturinzidenz führt. Eine zusätzliche Prüfung auf „Interaktion zwischen Alter und Gruppenzugehörigkeit“ kann nicht den Fehler des Mismatching heilen. Weiterhin muss beachtet werden, dass es sich bei der Prüfung der Einflussvariable „Alter“ auf Frakturhäufigkeit zwischen den IV- und VG-Gruppen um eine Stichprobenprüfung handelt. Daher ist nicht nur der p-Wert (alpha-Fehler), sondern auch die Teststärke (beta-Fehler) von Bedeutung, also die Frage, ob ein gegebener Unterschied des Alters auf die Frakturinzidenz entdeckt werden kann.

Der Fracture Intervention Trial (FIT, Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2000, Vol. 85, No. 11) zu Alendronat unterteilte sich in zwei Behandlungsarme. Der erste Arm umfasste Frauen mit Osteoporose, die bereits Wirbelfrakturen erlitten hatten, der zweite Arm Frauen ohne Frakturanamnese. Der Altersdurchschnitt der Frauen mit stattgehabter vertebraler Fraktur lag bei 70,8 Jahren.

In der zur Wirksamkeit von Risedronat geführten Frakturstudie Effects of Risedronate Treatment on Vertebral and Nonvertebral Fractures in Women With Postmenopausal Osteoporosis, JAMA. 1999;282(14):1344-1352. doi:10.1001/jama.282.14.1344, welche nur Frauen mit vorbestehender vertebraler Fraktur einschloss lag das Durchschnittsalter dagegen bei 69 Jahren.

In der Zulassungsstudie für Ibandronat, Charles H. Chesnut, Mark P. Ettinger, Paul D. Miller, David J. Baylink, Ronald Emkey, Steven T. Harris, Richard D. Wasnich, Nelson B. Watts, Ralph C. Schimmer & Robert R. Recker (2005) Ibandronate produces significant, similar antifracture efficacy in North American and European women: new clinical findings from BONE, Current Medical Research and Opinion, 21:3, 391-401, DOI: [10.1185/030079905X30752](https://doi.org/10.1185/030079905X30752) lag das Durchschnittsalter der Frauen in der Nordamerikagruppe bei nur 67,8 Jahren.

In der Freedom Studie zu Denosumab von Cummings SRet al. FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med. 2009; Aug 20;361(8):756-65. Epub 2009 Aug 11, lag das Durchschnittsalter der eingeschlossenen Frauen bei 72,3 Jahren, hiervon jedoch knapp 1/3 > 75 Jahre. Die Verwendung von Durchschnittswerten des Alters im untersuchten Kollektiv ist alleine deswegen zu hinterfragen oder per se obsolet. Desweiteren der Frakturstatus bei Studieneinschluß: nur 32,4% der Frauen eine vorbestehende vertebrale Fraktur erlitten hatten.

Unter Punkt 4.1.3 „Patientenrelevante Endpunkte“ fehlt die Nennung der radiologisch diagnostizierten morphometrischen Wirbelkörperfraktur. Dies muss ergänzt werden, denn nicht klinisch apparente vertebrale Frakturen sind „Patientenrelevant“, zum einen, weil sie die Mortalität erhöhen (Ismail AA et al Mortality associated with vertebral deformity in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). Osteoporos Int. 1998;8:291-7.), zum anderen die Lebensqualität verschlechtern. ( zB Cockerill W, et al. Health-related quality of life and radiographic vertebral fracture. Osteoporos Int. 2004; Feb;15(2):113-9.) Die Zunahme des Refluxes bei Wirbelfrakturen besteht auch bei morphometrischen Frakturen (Miyakoshi N, Impact of spinal kyphosis on gastroesophageal reflux disease symptoms in patients with osteoporosis. Osteoporos Int. 2009; Jul; 20(7): 1193-8.) Die Inzidenz von Wirbelkörperfrakturen verdoppelt sich in etwa pro Dekade bei Männern und Frauen, dies schließt klinische und morphometrische Frakturen ein.

Die Möglichkeit der Verwendung von dem Surrogatparameter Knochendichteverlauf wäre ebenfalls nicht zielführend. Die Veränderung der Knochenmineraldichte als Vergleichsgröße für die Effektivität der einzelnen Bisphosphonate anzunehmen wurde bereits 2004 in der Metaanalyse von Pierre Delmas und Ego Seemann, Changes in bone mineral density explain little of the reduction in vertebral or nonvertebral fracture risk with anti-resorptive therapy, Bone 34 (2004) 599–604 treffend ad absurdum geführt. Bei Bisphosphonaten besteht keine Korrelation zwischen Knochendichtegewinn und Fraktursenkung, ganz anders als bei Denosumab.

Für den Vergleich der Effektivität der spezifischen Therapie sind also nur die Arbeiten von David L. Kendler et al, **Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in postmenopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial**

welche im November 2017 im Lancet publiziert wurde, und die Metaanalyse von Adolfo Díez-Pérez, erschienen in der Zeitschrift Bone im November 2018:

**Effects of teriparatide on hip and upper limb fractures in patients with osteoporosis: A systematic review and meta-analysis**

Adolfo Díez-Pérez, Fernando Marin, Erik F. Eriksen, David L. Kendler, John H. Kreg, Miguel Delgado-Rodríguez, Accepted 24 September 2018, available online 27 September 2018; zu werten.

In der VERO Studie wurde zum primären Endpunkt Wirbelkörperfraktur, die Wirksamkeit von Risedronat und Teriparatid, „head to head“ verglichen. Als Studienpopulation wurden tatsächlich schwer von Osteoporose betroffene Patienten ausgewählt, 78% der Patienten waren über 65 Jahre, alle wiesen Wirbelkörperfrakturen auf.

Die Ergebnisse sind eindrucksvoll und bestätigen unsere klinische Erfahrung einer deutlichen Überlegenheit von Teriparatid gegenüber einer Bisphosphonattherapie bei Patienten mit schwerer manifester Osteoporose und hohem Frakturrisiko.

Die Ergebnisse der Metaanalyse von Adolfo Díez-Pérez sind ebenso klar und entkräften eindeutig die Annahme, dass eine Therapie mit Teriparatid das Hüftfrakturrisiko nicht senkt.

Die Ergebnisse zeigen auch hier eine signifikante Überlegenheit von Teriparatid- versus Bisphosphonattherapie bei Patienten mit hohem Frakturrisiko.

Der Klassenunterschied eines osteoanabolen Therapieansatzes vs. eines antiresorptiven Therapieansatzes findet ebenfalls Beleg in den Daten zur Zulassungsstudie des Sklerostinantikörpers Romosozumab im Vergleich zu dem oralen Aminobisphosphonat Alendronat. (Saag, Kenneth G., et al. "Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis." *New England Journal of Medicine* 377.15 (2017): 1417-1427.) 48% weniger vertebrale Frakturen im Studienkollektiv mit 100% prävalent vorliegenden Frakturen im Vergleich zu Alendronat.

Für die vergleichende Bewertung welche Therapie, antiresorptiv oder osteoanabol, für den jeweiligen Patienten zu wählen ist, muss deswegen zum einen die Schwere der Erkrankung und zum anderen die Wirtschaftlichkeit, entsprechend der Maßgabe des SGBV, als maßgeblich herangezogen werden.

Dafür haben wir allerdings schon lange einen für die klinische Praxis sinnvoll handhabbaren Therapiealgorithmus entwickelt, der in der Leitlinie des DVO zur Therapie der Osteoporose seinen Ursprung findet:

Link:

[http://www.dv-osteologie.org/uploads/Leitlinie%202017/Finale%20Version%20Leitlinie%20Osteoporose%202017\\_end.pdf](http://www.dv-osteologie.org/uploads/Leitlinie%202017/Finale%20Version%20Leitlinie%20Osteoporose%202017_end.pdf)

(Zugriff 07.01.2020)

- Die Indikation für eine antiosteoporotische Therapie erfolgt nach dem Risikoprofil, das die Kriterien T-Wert, Alter, Geschlecht, Frakturstatus und eine Reihe von möglichen Risikofaktoren berücksichtigt. (siehe DVO-Leitlinie 2017)
- Leitsubstanzen für Patienten mit einem ~~moderaten~~ Frakturrisiko von >30% sind orale Bisphosphonate Alendronsäure und Risedronsäure, gemäß § 12 SGB V Wirtschaftlichkeitsgebot. Bei Kontraindikationen für eine orale Therapie Zoledronat iv., Ibandronat iv. bzw. Denosumab sc.
- Da es zwischen den Antiosteoporotika der Evidenzklasse A keine belegten Wirkunterschiede hinsichtlich der Frakturrisikoreduktion gibt, erfolgt die Auswahl anhand individueller Kontraindikationen, Begleiterkrankungen oder Unverträglichkeiten sowie nach ökonomischen Gesichtspunkten.
- Bezüglich der Verordnungsfähigkeit der spezifischen Medikation zu Lasten der GKV sind zusätzlich die Unterschiede in den zugelassenen Indikationen zu beachten.

- Für Hochrisikopatienten mit multiplen Frakturen ist „first line“ eine osteoanabole Therapie, gefolgt von einer antiresorptiven Therapie zu wählen. Ebenso ist eine osteoanabole Therapie bei nachgewiesenem Therapieversagen einer antiresorptiven Vortherapie zu führen. Es wird zudem auf die Stellungnahme des DVO verwiesen zur Rücknahme des Therapiehinweises für Teriparatid

„Betrifft: Vergleich Teriparatid vs orale Bisphosphonate

Konsentierter Beschluss der LL Kommission basierend auf der Studienlage vom 16.2.19:

Bei OsteoporosepatientInnen mit dokumentiert deutlich erhöhtem Frakturrisiko, zB bei Vorliegen von vertebrealen Frakturen, Schenkelhalsfraktur, verringert Teriparatid das Auftreten von Wirbelfrakturen stärker als orale Bisphosphonate. In solchen Fällen ist einer osteoanabolen Therapie mit Teriparatid gegenüber einer oralen Bisphosphonattherapie der Vorzug zu geben. Gleiches gilt bei erhöhtem Frakturrisiko unter geplanter oder laufender GC Therapie mit > 7,5 mg Prednisolon/Tag > 3 Monate.“

- Ein Substanzwechsel oder eine Wiederaufnahme der medikamentösen Behandlung nach abgeschlossener Therapie mit einem First-Line-Antiosteoporotikum ist bei Folgefrakturen, bei neuerlichem deutlichem Knochendichteabfall oder bei neu aufgetretenen Risikofaktoren sinnvoll.
- Eine Basistherapie mit Vitamin D und gegebenenfalls mit zusätzlicher Kalzium-Supplementierung soll in jedem Fall erfolgen. Bezüglich der Verordnungsfähigkeit zu Lasten der GKV sind die Regelungen der Arzneimittel-Richtlinie (OTC-Ausnahmeliste) zu beachten.
- Neben der medikamentösen Antiosteoporose- Therapie sind gegebenenfalls schmerztherapeutische, orthopädisch-orthetische und physiotherapeutische Behandlungskonzepte bei entsprechenden Osteoporose-assoziierten Beschwerdebildern sinnvoll. Ebenso ist die Mitarbeit der Patientin/ des Patienten zu einer knochengesunden Ernährung und knochengesunden Lebensweise einzufordern.



Prof. Dr. med. Andreas Kurth  
Erster Vorsitzender des DVO e.V.

### **A.1.7 – Lilly Deutschland GmbH**

#### **Autorinnen und Autoren**

- Nicolay, Claudia
- Schwerdtner, Inka
- Tröndle, Diana
- Weber, Ingrid

## Stellungnahme zum Berichtsplan

Berichtnr: A19-10

**Titel: Nutzenbewertung von Bisphosphonaten, Teriparatid und Denosumab zur  
Behandlung der postmenopausalen Osteoporose**

**Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten  
und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der  
Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG  
veröffentlicht.**

<b>Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden</b> <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Schwerdtner, Inka: Associate Medical Advisor
Weber, Ingrid: Marketing Osteology
Nicolay, Claudia: Principal Research Scientist Statistics
Tröndle, Diana: New Product Planning Manager
<b>Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)</b>
<input checked="" type="checkbox"/> <b>im Namen folgender Institution / Organisation: Lilly Deutschland GmbH</b>
<input type="checkbox"/> <b>als Privatperson(en)</b>

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

### Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

<b>Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.</b>
/

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

<b>Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument</b>	<b>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</b> <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
Kapitel 1, S.1	<p><u>Anmerkung:</u> „Tritt eine Fraktur nach einem niedrigtraumatischen Ereignis auf, wird eine manifeste Osteoporose festgestellt [5,10].“</p> <p>Nicht nach jeder Fraktur in Folge eines niedrigtraumatischen Ereignisses wird eine manifeste Osteoporose festgestellt. Häufig, aber nicht immer ist eine manifeste Osteoporose die Ursache.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> „Tritt eine Fraktur nach einem niedrigtraumatischen Ereignis auf, wird <b>oftmals</b> eine manifeste Osteoporose festgestellt [5,10].“</p>
Kapitel 1, S.2	<p><u>Anmerkung:</u> „Ziel der Erkennung der Osteoporose und folgenden Intervention ist die Vermeidung von Frakturen.“</p> <p>Wir schlagen eine alternative Formulierung zum besseren Verständnis vor.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> „Eine frühzeitige Diagnostik und Therapie der Osteoporose kann die Vermeidung von Frakturen ermöglichen.“</p>
Kapitel 1., S.3	<p><u>Anmerkung:</u> „Bislang ist unklar, wie sich die oben genannten Prüfsubstanzen untereinander bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose mit Blick auf patientenrelevante Endpunkte über die Frakturen hinaus verhalten.“</p> <p>Wie sich die genannten Prüfsubstanzen untereinander bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose mit Blick auf patientenrelevante</p>

<b>Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument</b>	<b>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</b> <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>Endpunkte über Frakturen hinaus verhalten, wurde z.B. in der VERO-Studie („VERtebral fracture treatment comparisons in Osteoporotic women“) untersucht. Es handelt sich hierbei um eine RCT-Studie, in welcher Teriparatid mit Risedronat verglichen wurde. Es liegen u.a. Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten Schmerz, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> „Vergleichende Studien zu einzelnen der oben genannten Prüfsubstanzen liegen bereits vor. Diese Studien beinhalten u.a. Ergebnisse, inwiefern sich die oben genannten Prüfsubstanzen untereinander bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose mit Blick auf patientenrelevante Endpunkte über die Frakturen hinaus verhalten.“ [1]</p>
Kapitel 4.1.1, S. 6	<p><u>Anmerkung:</u> <i>„Für die Nutzenbewertung zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose werden Studien berücksichtigt, in die postmenopausale Frauen eingeschlossen wurden, bei denen eine Behandlungsindikation der Osteoporose besteht.“</i></p> <p>Zu unkonkrete Bezeichnung der Studien. Es handelt sich nur um die Betrachtung von randomisierten, kontrollierten Studien mit einer Behandlungsdauer von mindestens 24 Monaten.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> „Für die Nutzenbewertung zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose werden <b>randomisierte, kontrollierte Studien mit einer Behandlungsdauer von mindestens 24 Monaten</b> berücksichtigt, in die postmenopausale Frauen eingeschlossen wurden, bei denen eine Behandlungsindikation der Osteoporose besteht.“</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Literaturverzeichnis

*Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.*

1. Geusens P 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 Min Res 2018; 33(5): 783-794.

### **A.1.8 – UCB Pharma GmbH**

#### **Autorinnen und Autoren**

- Häck, Hermann-Josef

## Stellungnahme zum Berichtsplan

Berichtnr: A19-10

**Titel: Nutzenbewertung von Bisphosphonaten, Teriparatid und Denosumab zur  
Behandlung der postmenopausalen Osteoporose**

**Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten  
und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der  
Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG  
veröffentlicht.**

<b>Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden</b> <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Dr. med. Hermann-Josef Häck, MBA
<b>Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)</b>
<input checked="" type="checkbox"/> <b>im Namen folgender Institution / Organisation: UCB Pharma GmbH</b>
<input type="checkbox"/> <b>als Privatperson(en)</b>

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

### Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

<b>Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.</b>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p><u>Anmerkung:</u> Am 03. Dezember 2019 hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) den Berichtsplan zum Projekt A19-10 <i>Bisphosphonate, Teriparatid und Denosumab zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose</i> zur Stellungnahme veröffentlicht.</p> <p>Die UCB Pharma S.A. ist Zulassungsinhaber von Romosozumab (EVENTITY®) in der Europäischen Union für die <i>Behandlung der manifesten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko</i>. Romosozumab (EVENTITY®) ist in Deutschland noch nicht in Verkehr gebracht worden.</p> <p>Auf Grundlage der für die UCB Pharma S.A. erteilten Zulassung, nimmt die UCB Pharma GmbH zum Berichtsplan des IQWiG nachfolgend Stellung.</p> <p>In einigen wesentlichen nachfolgend aufgeführten Aspekten stimmt UCB den Ausführungen des IQWiG zu. Diese Aussagen sind gestützt durch wissenschaftliche Evidenz mit hoher Aussagekraft und betreffen insbesondere folgende Aspekte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Die klinische Bedeutung der Osteoporose liegt im Auftreten von Knochenbrüchen (Frakturen) und deren Folgen (Seite 1)</i></li> <li>- <i>Tritt eine Fraktur nach einem niedrigtraumatischen Ereignis auf, wird eine manifeste Osteoporose festgestellt (Seite 1)</i></li> <li>- <i>Bei einem deutlich erhöhten Risiko von Knochenbrüchen sollte eine medikamentöse Behandlung zur Verringerung des Frakturrisikos erfolgen (Seite 2)</i></li> </ul>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 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 (Seite 2)</li> <li>- Durch die häufig langen Erkrankungsdauern gewinnen Therapiesequenzen als Behandlungsstrategie an Bedeutung (Seite 3)</li> </ul>
S. 2 Z. 28 ff.	<p><u>Anmerkung:</u> „Die Abnahme der Knochendichte allein ist selbst nicht spürbar und im Anwendungsgebiet der Osteoporose auch kein geeignetes Surrogat für die Senkung der Frakturinzidenz“</p> <p>Zunächst ist anzumerken, dass in der vermuteten Aussagelogik des IQWiG eine <b>Abnahme</b> der Knochenmineraldichte (Bone Mineral Density: BMD) zu einer <b>Steigerung</b> der Frakturinzidenz führt (und nicht zu einer Senkung).</p> <p>In der wissenschaftlichen Literatur ist der Zusammenhang eines niedrigen T-Scores mit einem vermehrten Auftreten von Frakturen umfangreich beschrieben. Eine niedrige BMD ist mit einem erhöhten Frakturrisiko assoziiert. Die BMD dient somit als wichtiger Prädiktor für osteoporotische Frakturen und ist darüber hinaus einer der stärksten Risikofaktoren für eine Fraktur (1-5). In einer großen Kohortenstudie mit Osteoporose-Patienten wurde ein Zusammenhang zwischen BMD und dem Frakturrisiko beschrieben. Insbesondere eine niedrige BMD an der Hüfte stellt einen wichtigen Prädiktor für das Frakturrisiko dar (3).</p> <p>Die BMD ist als robuster Prädiktor für das Frakturrisiko unbehandelter Patienten anerkannt. So verdoppelt sich das Frakturrisiko bei einer Abnahme des T-Scores um einen Wert von 1 (4). Zudem nimmt das 10-Jahresfrakturrisiko (Hüft-, Schulter- oder Vertebrale Fraktur) mit sinkender BMD zu (6). Auch die EMA sieht die BMD bei postmenopausalen Frauen ohne vorangegangene osteoporotische Fraktur als besten Prädiktor für das vorliegende Frakturrisiko an (1).</p> <p>In klinischen Studien wird die Änderung der BMD ebenfalls als Frakturprädiktor eingesetzt (7).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Unter Berücksichtigung der oben aufgeführten umfangreichen Evidenz wird die Abnahme der BMD als geeignetes Surrogat für ein erhöhte Frakturinzidenz bewertet.</p>

<b>Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument</b>	<b>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</b> <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
S. 7 Z. 12	<p><u>Anmerkung:</u> Für die Untersuchung werden „<i>symptomatische Wirbelkörperfrakturen</i>“ als patientenrelevante Endpunkte betrachtet.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> UCB Pharma GmbH stimmt der Einschätzung des IQWiG zu, dass symptomatische Wirbelkörperfrakturen als patientenrelevante Endpunkte zu bewerten sind. Wie im Folgenden erläutert wird, sind jedoch <b>alle Wirbelkörperfrakturen</b>, unabhängig von der initial vorherrschenden Symptomatik als patientenrelevant zu bewerten:</p> <p>Wirbelkörperfrakturen können entweder unmittelbar Schmerzen verursachen, mit Bewegungseinschränkungen und Funktionsverlust einhergehen oder zunächst auch ohne schwerwiegende Symptome auftreten (8). Es konnte gezeigt werden, dass initial asymptomatische Wirbelkörperfrakturen im weiteren Verlauf der Erkrankung zu einem relevanten Anteil symptomatisch werden und dann ebenfalls Rückenschmerzen und Aktivitätseinschränkungen verursachen (9, 10).</p> <p>Unabhängig von initial vorherrschenden Schmerzen verursachen Wirbelkörperfrakturen eine Deformierung und Höhenminderung der von der Fraktur betroffenen Wirbel. Die daraus resultierende Beugefixierung der Wirbelsäule führt zu Beeinträchtigungen der Mobilität der Patienten, sodass diese häufig nicht mehr in der Lage sind, alltägliche Dinge selbstständig auszuüben (11). Außerdem fällt es betroffenen Patienten schwerer, das Gleichgewicht zu halten, was zu einer erhöhten Sturzgefahr führt (12).</p> <p>Unzweifelhaft patientenrelevant ist die prognostische Bedeutung von Wirbelkörperfrakturen in Bezug auf die Krankheitsprogression: Das Risiko, eine Folgefraktur zu erleiden, ist nach dem Auftreten von Wirbelkörperfrakturen deutlich erhöht (13). Dies gilt sowohl für bereits initial schmerz-symptomatische Frakturen, als auch für Wirbelkörperfrakturen als radiologischer Zufallsbefund, die initial nicht unmittelbar mit Schmerzen verbunden waren (5).</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Literaturverzeichnis

*Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.*

1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the Evaluation of Medicinal Products in the Treatment of Primary Osteoporosis. 2006.
2. Kanis JA, Melton LJ, 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khalsaev N. The Diagnosis of Osteoporosis. Journal of Bone and Mineral Research. 1994;9(8):1137-1141.

3. Johnell O, Kanis J, Oden A, Johansson H, De Laet C, Delmas P, et al. Predictive value of BMD for Hip and other fractures. *Journal Of Bone Mineral Research*. 2005;20(7):1185-94.
4. Bonnick SL. Bone-Density Testing. *The Osteoporosis Handbook*. Chapter 12. 3rd ed: Taylor Trade Publishing 2000. p. 146.
5. Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO). Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern - Leitlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. - 2017 - Langfassung (DVO-Leitlinie). 2017.
6. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporosis International*. 2008;19(4):385-397.
7. Leslie WD, Brennan-Olsen SL, Morin SN, Lix LM. Fracture prediction from repeat BMD measurements in clinical practice. *Osteoporosis International*. 2016;27(1):203-210.
8. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis International*. 2013;24(1):23-57.
9. Steinleitner WE, Thuro HC, Schöffel D. Schmerzen bei Osteoporose - Die schmerzhafte osteoporotische Wirbelkörperfraktur. *Osteologie*. 2008;17(4):195-199.
10. Fink HA, Litwack-Harrison S, Ensrud KE, Shen J, Schousboe JT, Cawthon PM, et al. Association of Incident, Clinically Undiagnosed Radiographic Vertebral Fractures With Follow-Up Back Pain Symptoms in Older Men: the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2017;32(11):2263-2268.
11. Ryan SD, Fried LP. The Impact of Kyphosis on Daily Functioning. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1997;45(12):1479-1486.
12. Sinaki M, Brey RH, Hughes CA, Larson DR, Kaufman KR. Balance disorder and increased risk of falls in osteoporosis and kyphosis: significance of kyphotic posture and muscle strength. *Osteoporosis International*. 2005;16(8):1004-1010.
13. Delmas PD, Genant HK, Crans GG, Stock JL, Wong M, Siris E, et al. Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial. *Bone*. 2003;33(4):522-532.

**A.1.9 – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.**

**Autorinnen und Autoren**

- Rasch, Andrej
- Werner, Sebastian

## Stellungnahme zum Berichtsplan

Berichtnr: A19-10

**Titel: Nutzenbewertung von Bisphosphonaten, Teriparatid und Denosumab zur  
Behandlung der postmenopausalen Osteoporose**

**Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten  
und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der  
Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG  
veröffentlicht.**

<b>Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden</b> <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Dr. Rasch, Andrej
Dr. Werner, Sebastian
<b>Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)</b>
<input checked="" type="checkbox"/> <b>im Namen folgender Institution / Organisation: Verband forschender Arzneimittel e.V.</b>
<input type="checkbox"/> <b>als Privatperson(en)</b>

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

### Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

<p><b>Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.</b></p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

<b>Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument</b>	<b>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</b> <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
Abschnitt 1, S. 2	<p><u>Anmerkung:</u> Bei der Beschreibung der Therapieziele beschreibt das IQWiG einen Zusammenhang zwischen der Abnahme der Knochendichte (BMD: Bone Mineral Density) und der Frakturinzidenz: „Die Abnahme der Knochendichte allein ist selbst nicht spürbar und im Anwendungsgebiet der Osteoporose auch kein geeignetes Surrogat für die Senkung der Frakturinzidenz [1]. Daher ist die Vermeidung von Frakturen das primäre Therapieziel [5,10].“</p> <p>Mit dieser Beschreibung ist zunächst offensichtlich ein Zusammenhang zwischen der Abnahme der Knochendichte und der Erhöhung (nicht Senkung) der Frakturinzidenz gemeint ist.</p> <p>In der Literatur, in den maßgeblichen Leitlinien sowie in der Versorgung ist ein niedriger T-Score für die Knochendichte entscheidend für die Diagnosestellung, die Beurteilung der Krankheitsschwere sowie die Therapieentscheidung. Der hohe Stellenwert der Knochendichte insb. für die Beurteilung der Krankheitsschwere ist auch dem IQWiG-Berichtsplan zu entnehmen, da dies ein festgelegter Faktor der Schwere der Erkrankung für die Beurteilung einer möglichen Effektmodifikation bei Subgruppenanalysen ist. Zugleich wird auch der Zusammenhang zwischen der Abnahme der Knochendichte und einem gehäuften Auftreten von Frakturen umfassend beschrieben. Eine niedrige Knochendichte ist demnach deutlich mit einem erhöhten Frakturrisiko assoziiert. Die Knochendichte ist somit als wichtiger Prädiktor für osteoporotische Frakturen. (1-6)</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Ergebnisse zur Abnahme der Knochendichte sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>

<b>Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument</b>	<b>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</b> <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
Abschnitt 4.1.3, S. 7	<p><u>Anmerkung:</u> Das IQWiG betrachtet für die Nutzenbewertung folgende Fraktur-bezogene Endpunkte als relevant an:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frakturen im Bereich der Hüfte</li> <li>• distale Radiusfrakturen</li> <li>• symptomatische Wirbelkörperfrakturen</li> <li>• andere symptomatische Frakturen</li> </ul> <p>Dabei werden bei den Wirbelkörperfrakturen lediglich die „symptomatische Wirbelkörperfrakturen“ als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet.</p> <p>Diese Einschränkung ist nicht sachgerecht, da alle Wirbelkörperfrakturen patientenrelevant sind und folglich in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen sind. Die Wirbelkörperfrakturen können mit einer unmittelbaren Symptomatik einhergehen (wie Schmerzen, Funktionsverlust oder Bewegungseinschränkungen), jedoch zeigt sich, dass auch morphometrische vertebrale Frakturen im weiteren Krankheitsverlauf zu einem relevanten Anteil symptomatisch werden bzw. zu weiteren vertebrale und nicht-vertebrale Frakturen. Sowohl die initial schmerz-symptomatischen Frakturen, als auch die morphometrischen vertebrale Frakturen verursachen eine Deformierung und Höhenminderung der von der Fraktur betroffenen Wirbel. Die daraus resultierende Beugefixierung der Wirbelsäule führt in Folge zur Beeinträchtigung bei der Mobilität, zur Änderung des Gleichgewichts und folglich zum erhöhtem Sturzrisiko. (1-6)</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Bei Frakturen-bezogenen Endpunkten ist die vom IQWiG vorgenommene Einschränkung auf ausschließlich symptomatische Wirbelkörperfrakturen nicht sachgerecht. Die Wirbelkörperfrakturen sollten insgesamt und damit unabhängig von der Symptomatik in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>
Abschnitt 4.1.5, S. 8	<p><u>Anmerkung:</u> Es sollen ausschließlich Studien mit einer Mindestdauer von 2 Jahren eingeschlossen werden. Dies entspricht grundsätzlich den Vorgaben der EMA. Gemäß diesen Vorgaben wird jedoch für Studien bei bereits zugelassenen Arzneimitteln eine Mindestdauer von 1 Jahr akzeptiert. (7)</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Es sollten auch Studien mit einer Mindestdauer von 1 Jahr berücksichtigt werden.</p>
Abschnitt 4.3.5, S. 16	<p><u>Anmerkung:</u> Bei den aufgeführten Subgruppenmerkmalen (insb. Alter und BMD), die hinsichtlich einer Effektmodifikation untersucht werden sollen, werden im Berichtsplan keine Grenzwerte angegeben.</p>

<b>Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument</b>	<b>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</b> <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Grenzwerte für subgruppenbildende Merkmale sollten a priori im Berichtsplan festgelegt werden.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Literaturverzeichnis

*Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.*

1. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporosis International. DOI 10.1007/s00198-012-2074-y. 2012
2. Black DM, Arden NK, Palermo L, Pearson J, Cummings SR. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. J Bone Miner Res. 1999 May;14(5):821-8
3. Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO). Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern - Leitlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. - 2017 - Langfassung (DVO-Leitlinie). 2017
4. Fink HA, Litwack-Harrison S, Ensrud KE, Shen J, Schousboe JT, Cawthon PM, et al. Association of Incident, Clinically Undiagnosed Radiographic Vertebral Fractures With Follow-Up Back Pain Symptoms in Older Men: the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study. Journal of Bone and Mineral Research. 2017;32(11):2263-2268
5. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. Osteoporosis International. 2008;19(4):385-397
6. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int. 2019 Jan;30(1):3-44
7. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of medicinal products in the treatment of primary osteoporosis [online]. 16.11.2006. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-medicinal-products-treatment-primary-osteoporosis\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-medicinal-products-treatment-primary-osteoporosis_en.pdf)