



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

**Dokumentation der Anhörung zum  
Vorbericht**

Auftrag: A19-10  
Version: 1.0  
Stand: 02.11.2022

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Bisphosphonate, Teriparatid und Denosumab zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

17.01.2019

## **Interne Auftragsnummer**

A19-10

## **Anschrift des Herausgebers**

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](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>2 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll</b> .....	<b>2</b>
<b>2.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung</b> .....	<b>2</b>
<b>2.2 Liste der Stellungnahmen, zu denen keine Vertreterin bzw. kein Vertreter an der wissenschaftlichen Erörterung teilgenommen hat</b> .....	<b>2</b>
<b>2.3 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.4 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung</b> .....	<b>3</b>
2.4.1 Begrüßung und Einleitung.....	3
2.4.2 Tagesordnungspunkt 1: Ergebnisse des Vorberichts A19-10 im Vergleich zu Einschätzungen der DVO-Leitlinie / Berücksichtigung von Zulassungsstudien .....	4
2.4.3 Tagesordnungspunkt 2: Ähnlichkeit der Studien .....	17
2.4.4 Tagesordnungspunkt 3: Informationsbeschaffung .....	22
2.4.5 Tagesordnungspunkt 4: Verschiedenes .....	24
<b>Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen</b> .....	<b>26</b>

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
DGE	Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie e. V.
DGOOC	Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie e. V.
DGOU	Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie e. V.
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V.
DVO	Dachverband Osteologie e. V.
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FRAX	Fracture Risk Assessment Tool
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
i. v.	intravenös
SGB	Sozialgesetzbuch
TOP	Tagesordnungspunkt
vfa	Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

## 1 Dokumentation der Anhörung

Am 02.06.2022 wurde der Vorbericht in der Version 1.0 vom 24.05.2022 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 04.07.2022 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 7 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind in Anhang A abgebildet.

Unklare Aspekte in den schriftlichen Stellungnahmen wurden in einer wissenschaftlichen Erörterung am 05.08.2022 im IQWiG diskutiert. Das Wortprotokoll der wissenschaftlichen Erörterung befindet sich in Kapitel 2.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten wesentlichen Aspekte befindet sich im Kapitel „Kommentare“ des Abschlussberichts. Im Abschlussbericht sind darüber hinaus Änderungen, die sich durch die Anhörung ergeben haben, zusammenfassend dargestellt. Der Abschlussbericht ist auf der Website des IQWiG unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) veröffentlicht.

## 2 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll

### 2.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung

Name	Organisation / Institution / Firma / privat
Bühning, Björn (Vertretung für Peter Oelzner)	Kommission Osteologie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)
Camdere, Hatice	Amgen GmbH
Cannistraci, Concetta	IQWiG (Assistenz)
Fritz, Thomas	Theramex Germany GmbH
Hirsch, Katharina	IQWiG
Huck, Katrin (Vertretung für Stefanie Feuerbaum)	anwerina Deutschland GmbH
Krause, Dietmar	Ruhr-Universität Bochum
Landscheidt, Marie	Theramex Germany GmbH
Maus, Uwe	Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU), Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC)
Potthast, Regine	IQWiG
Rörtgen, Thilo	Protokollant
Schrom, Eva	Amgen GmbH
Selck, Sarah (Vertretung für Christopher Kramer)	Amgen GmbH
Sow, Dorothea	IQWiG
Wieseler, Beate	IQWiG
Windeler, Jürgen	IQWiG (Moderation)

### 2.2 Liste der Stellungnahmen, zu denen keine Vertreterin bzw. kein Vertreter an der wissenschaftlichen Erörterung teilgenommen hat

In der folgenden Tabelle werden Stellungnahmen genannt, zu denen trotz Einladung kein Stellungnehmender oder Vertreter zur wissenschaftlichen Erörterung erschienen ist.

Organisation / Institution / Firma / Privatperson
Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie e. V. (DGE)
DVO Dachverband Osteologie e. V.
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)

## 2.3 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung

	Begrüßung und Einleitung
TOP 1	Ergebnisse des Vorberichts A19-10 im Vergleich zu Einschätzungen der DVO-Leitlinie / Berücksichtigung von Zulassungsstudien
TOP 2	Ähnlichkeit der Studien
TOP 3	Informationsbeschaffung
TOP 4	Verschiedenes

## 2.4 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung

Datum: 05.08.2022, 13:00 bis 14:17 Uhr

Ort: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG),  
Im Mediapark 8, 50670 Köln

Moderation: Jürgen Windeler

### 2.4.1 Begrüßung und Einleitung

**Moderator Jürgen Windeler:** Ich begrüße Sie zur Erörterung zu dem Osteoporose-Bericht. Ich freue mich, dass Sie da sind. Ich freue mich, dass wir die Erörterung in dieser Form machen können. Die letzte, die ich in Präsenzform gemacht habe, ist letztes Jahr gewesen, immerhin. Da waren wir allerdings gegenüber und mit ungefähr 50 m Abstand, Masken und allen möglichen weiteren Vorkehrungen. Das brauchen wir jetzt nicht mehr, jedenfalls vorläufig nicht.

Ich würde gerne am Anfang – wie immer – einige einordnende Bemerkungen machen.

Erster und wichtigster Punkt ist, dass die Erörterung im Wortprotokoll aufgezeichnet wird, sowohl per Band als auch per Protokollant. Wir haben Sie in der Einladung darauf hingewiesen. Sie haben Ihr Einverständnis erklärt, dass das so passieren kann. Ich gehe davon aus, dass Sie das Einverständnis aufrechterhalten. Wenn nicht, dann müsste ich Sie bitten, den Raum wieder zu verlassen. Aber es steht keiner auf. Gut. Dann können wir das so belassen.

In dem Zusammenhang der Aufzeichnung bitte ich Sie, bei jeder Wortmeldung – nicht nur bei der ersten wie manchmal – Ihren Namen zu nennen, damit der Protokollant und das Band das zuverlässig zuordnen können.

Zweiter Punkt. Die Erörterung – ich weiß nicht, wer von Ihnen schon mal an einer dieser Erörterungen in den letzten 18 Jahren teilgenommen hat – dient dazu, offene Fragen aus den Stellungnahmen zu thematisieren. Es ist also nicht so, dass wir hier eine mündliche Anhörung oder so was machen, wo Sie noch einmal vortragen müssten oder sollten oder insbesondere vorlesen sollten, was Sie uns schon mal mitgeteilt haben. Sie dürfen davon ausgehen, dass wir das alles sorgfältig gelesen haben. Sie dürfen davon ausgehen, dass wir meinen, das Allermeiste

verstanden zu haben. Das, was wir nicht verstanden haben, kommt heute auf den Tisch und wollen wir mit Ihnen ansprechen.

Wir haben Ihnen eine Tagesordnung vorgeschlagen. Da besteht unter dem TOP „Verschiedenes“ – wie immer – noch einmal Gelegenheit, Dinge anzusprechen, die über das hinausgehen, was wir thematisch vorgeschlagen haben. Gibt es Wortmeldungen, Einwände oder Vorschläge, die Tagesordnung zu ändern, zu streichen, zu erweitern, zu modifizieren? – Das scheint nicht der Fall zu sein. Okay.

Gibt es Unklarheiten sonstiger Art, die Sie noch ansprechen müssen? – Das sehe ich auch nicht.

Dann beginnen wir mit TOP 1, Frau Woeste.

#### **2.4.2 Tagesordnungspunkt 1: Ergebnisse des Vorberichts A19-10 im Vergleich zu Einschätzungen der DVO-Leitlinie / Berücksichtigung von Zulassungsstudien**

**Marina Woeste:** Vielen Dank für die Einleitung. In unserem Tagesordnungspunkt 1 geht es um die Ergebnisse des Vorberichts im Vergleich zu den Einschätzungen der DVO-Leitlinie bzw. die Berücksichtigung von Zulassungsstudien, was in einigen Stellungnahmen thematisiert wurde.

Wir möchten zuerst auf die Stellungnahme des Dachverbands Osteologie eingehen. Der Dachverband führt in seiner Stellungnahme aus, dass im Vorbericht A19-10 immer wieder darauf hingewiesen werde, dass die vorgegebene und geplante Methode nicht ausreichend zur Anwendung kommen konnte. Und der Dachverband gibt in der Stellungnahme an, dass er auf die einzelnen Punkte nicht eingehen möchte, da diese in ihrer Gesamtheit wissenschaftlich so nicht akzeptiert werden könnten.

Wir hätten heute in diesem Rahmen gerne den Dachverband gebeten, zu erläutern, welche konkreten Punkte aus dem Vorbericht wissenschaftlich nicht akzeptiert werden können und aus welchen Gründen. Leider ist aber heute vom Dachverband hier niemand vertreten. Deshalb denke ich, dass sich diese Frage leider erübrigt.

**Moderator Jürgen Windeler:** Das scheint mir auch so, aber es erübrigt sich nicht – Sie sehen es schon –, es gibt schon Wortmeldungen. Ich hätte sonst auch die Frage gestellt, ob eventuell jemand anders zu dieser sehr allgemeinen und pauschalen Kritik Stellung nehmen kann. Aber ich habe schon zwei Wortmeldungen. Fangen wir mal mit Herrn Maus an.

**Uwe Maus:** Meines Wissens ist der Vertreter des Dachverbandes nicht eingeladen worden, zumindest hat er das zuletzt geäußert. Dazu kann ich jetzt nichts weiter sagen. Das ist zumindest das, was kommuniziert worden ist.

Inhaltlich ist es so, dass in der DVO-Leitlinie letztendlich die einzelnen Medikamente hinsichtlich ihrer Wirksamkeit bewertet werden. Darauf bezieht sich auch die Stellungnahme, die der Dachverband abgegeben hat. In dieser wissenschaftlichen Bewertung ist es eben so,

dass die Frakturrisiken wie in dem Bericht auch berücksichtigt werden und man da eben zu dem Schluss kommt, dass letztendlich die zwar unterschiedlich wirksam sind, aber alle ausreichend wirksam sind für vertebrale oder eben auch nicht vertebrale Frakturen. Das war der Punkt, auf den der Dachverband abgehoben hatte.

**Moderator Jürgen Windeler:** Herr Bühring.

**Björn Bühring:** Vielen Dank für die Einladung. Sowohl Professor Maus als auch ich sind in der Leitlinienkommission der DVO. Insofern können wir jetzt natürlich nicht den DVO offiziell vertreten, haben aber viele dieser Diskussionen in dieser Leitlinienkommission mitgemacht.

Um das von Professor Maus einfach noch zu ergänzen: In der 2017er-Leitlinie – die 2022er wird ja jetzt gerade entwickelt – gibt es ja diese Übersichtstabellen – die haben Sie sicherlich auch gesehen –, wo sozusagen die Präparate stehen und dann das nach vertebral, Hüfte und nicht vertebral aufgelistet wird und das dann von A nach C nach dem Evidenzgrad durchdekliniert wird. Und ich glaube ein Punkt, um mal ein konkretes Beispiel zu nennen, ist zum Beispiel der Vergleich zwischen Ibandronat und Alendronat oder Risedronat, also die oralen Bisphosphonate, wo ja in der Leitlinie von 2017 zum Beispiel Risedronat und Alendronat durch die Bank weg A-Qualifikationen im Evidenzgrad haben, was beim Ibandronat aber nicht so ist. Das ist eben so eine Studienlagengeschichte, die in der Leitlinie aufgrund von Evidenz so festgelegt wurde, was aber jetzt in diesem Bericht von Ihnen gar nicht so reflektiert wird. Ich glaube, das ist ein konkretes Beispiel, was von der DVO angemerkt wurde.

**Moderator Jürgen Windeler:** Okay. – Herr Maus noch mal.

**Uwe Maus:** Vielleicht nur als Ergänzung dazu: Das bezieht sich genauso auf das Risedronat, das ja letztendlich hier aufgrund der fehlenden Daten nicht berücksichtigt worden ist, aber, wenn man sich letztendlich die Zulassungsstudien anschaut, sehr wohl auch in der schon zitierten Leitlinie berücksichtigt ist und da letztendlich auch von der Wirksamkeit her nachgewiesen worden ist. Also, das sind diese Punkte, die offengeblieben waren.

**Moderator Jürgen Windeler:** Vielen Dank. – Herr Krause.

**Dietmar Krause:** Ich wollte nur noch mal zurückfragen, weil es ja hier relativ pauschal heißt, dass in der Gesamtheit das wissenschaftlich nicht akzeptiert wird. Die Punkte, die ich gerade gehört habe, waren aber nicht im Gesamten, sondern das waren ja sehr spezielle Punkte, die man hier auch diskutieren kann. Vonseiten der DVO gibt es aber keine grundsätzlichen Bedenken gegen die Methode, die hier angewendet wurde, oder was könnte damit gemeint gewesen sein? Wir waren da sehr unschlüssig, wie wir mit diesem Vorwurf in gewisser Weise umgehen sollen.

**Moderator Jürgen Windeler:** Herr Bühring.

**Björn Bühring:** Dazu können wir leider – ich spreche jetzt mal für mich – tatsächlich nichts sagen. Ich war mit der Kommission der DGRh, der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie, sozusagen in unserer Gruppe. Ich will jetzt nicht für Herrn Professor Maus sprechen, aber ich denke, da war es ähnlich. Die Kommunikation zwischen DVO – das ist ja der Dachverband – und den Mitgliedern war jetzt nicht so, dass man sich da ausgetauscht hätte. Insofern kann ich das nicht richtig beantworten.

**Moderator Jürgen Windeler:** Okay. – Ich würde dann vorschlagen, dass wir die Diskussion über die DVO und über die Gesamtheit jetzt beenden. Das hat, glaube ich, keinen Sinn. Wir machen jetzt hier ein bisschen Spekulationen, und die DVO ist nicht da. Insofern nehmen wir erst mal zur Kenntnis, die DVO ist nicht da, und wir können das im Moment nicht klären. Ich würde vorschlagen, dass wir – Sie haben das ja schon angefangen – uns um konkrete Kritikpunkte kümmern. – Aber Herr Maus noch mal.

**Uwe Maus:** Letztendlich, was die Gesamtmethode betraf, was jetzt auch Ihre Frage war, ging es in erster Linie darum, dass der DVO der Auffassung ist – zumindest ist das diskutiert worden –, dass dieser Vergleich über einen Placebo bei einem nicht unbedingt gleichen Kollektiv an Patienten, das ja dann verglichen wird, letztendlich die einzelnen Medikamente nicht wirklich repräsentiert. Das merkt man eigentlich aus meiner Sicht, wenn man den Bericht liest, dass letztendlich da eine gewisse Unschärfe reinkommt. Das war letztendlich das, was kritisiert worden ist, weswegen auch der Verweis auf die Leitlinie oder auf die bisherige wissenschaftliche Auswertung kam, weil da ja die Methode anders oder vielmehr letztendlich keine Vergleichsmethode angewendet wurde, sondern eher die Einzelwirkstoffe beurteilt wurden. Das war eigentlich die Kritik an der Gesamtbewertung oder an dem Verfahren, dass man sagt, man schafft künstlich einen Komparator, der aber eben nicht so gleich ist, wie man glaubt, weil das Ausgangskollektiv nicht vergleichbar ist.

**Moderator Jürgen Windeler:** Okay, vielen Dank, wobei das jetzt schon ein relativ konkreter Kritikpunkt gewesen ist, mit dem man auch was anfangen kann. – Frau Camdere.

**Hatice Camdere:** Ich habe eine Frage. Entschuldigen Sie bitte, das ist meine erste Anhörung. Ich verstehe: Der DVO hat eine Stellungnahme abgegeben, dazu haben Sie Rückfragen, und die DVO ist nicht da. Was passiert jetzt mit diesen offenen Fragen? Wie kommt man da zu einer Klarstellung in so einer Situation, weil ich habe verstanden, der DVO ist trotz Stellungnahme nicht eingeladen worden.

**Moderator Jürgen Windeler:** Nein, das haben Sie nicht richtig verstanden. Es ist gesagt worden, dass sie nicht eingeladen worden ist. Ich kann mir kaum vorstellen, dass sie nicht eingeladen worden ist, weil das bei uns ein Standardverfahren ist, was eigentlich alle Stellungnahmen umfasst. Wir klären das aber noch mal.<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Eine Überprüfung des Vorgangs ergab, dass an den Vertreter der DVO – wie an alle anderen Stellungsnehmenden auch – eine E-Mail mit einer Einladung zur Erörterung versendet wurde.

Es passiert jetzt gar nichts. Die DVO ist nicht da, um Fragen zu beantworten. Damit werden die Fragen nicht beantwortet. Dann werden wir leider mit dem Hinweis, dass er in Gesamtheit wissenschaftlich nicht akzeptiert werden kann, leben müssen. Wir haben ja jetzt schon ein paar Interpretationen bekommen. Wir werden uns dann mit den konkreten Punkten hier dann ja auch mit den Beteiligten auseinandersetzen können und mit der DVO eben nicht.

Frau Woeste, dann würde ich vorschlagen, dass wir jetzt den Punkt weiterführen und die Gesamtheit jetzt sozusagen beiseitelassen.

**Marina Woeste:** Das geht eigentlich ganz gut über in den zweiten Unterpunkt des TOP 1, wo wir eben noch mal erläutert wissen wollen, wie Sie die Diskrepanzen, die Sie zwischen der DVO-Leitlinie und unseren Aussagen im Bericht sehen, ... Da haben Sie ja geschrieben, dass es bezüglich der Evidenz der Reduktion spezifischer Frakturen Unterschiede gäbe und zum Beispiel in der Nutzenbewertung bezüglich Hüftfrakturen kein Anhaltspunkt für Unterschiede im Nutzen zwischen Alendronat und Ibandronat angegeben wurde und da eben aus Ihrer Sicht, also der DGRh oder Kommission Osteologie, für diesen Punkt keine Konformität zwischen unserem Bericht und der Leitlinie besteht. Können Sie das noch mal ausführen, oder wie begründen Sie diese Unterschiede?

**Björn Bühring:** Da geht es vor allen Dingen ... Das ist jetzt so ein bisschen zeitlich kompliziert, weil wir ja in der Leitlinie von 2017 die Evidenz bis – ich weiß es gar nicht mehr – 15 oder so bewertet haben und jetzt natürlich schon in dem Prozess sind, in der neuen Leitlinie die Evidenz bis 2018/2019 zu bewerten. Das wissen Sie sicherlich genauso gut wie wir, dass seitdem viele wichtige Studien publiziert worden sind. Ich gehe jetzt einfach mal auf die VERO-Studie oder die ARCH-, FRAME-Studie, aber auch Zoledronat-Studien, die im New England Journal publiziert worden sind bei Osteopeniepatienten. Also, es ist halt in dieser Zeit viel passiert, sodass, wenn ich jetzt auf die 2017er-Leitlinie eingehe, ich eigentlich Ihnen veraltete Daten zeige und wir natürlich jetzt auch in den neuen Leitlinien das alles wieder neu bewertet haben.

Um jetzt auf dieses konkrete Beispiel zu gucken: Die Ibandronat-Studien waren ja von der Fallzahl, von der Power her was ganz anderes als jetzt die kumulative Evidenz zum Beispiel für Alendronsäure. Das heißt, dass die Alendronsäure-Studien auch als Outcome Hüftfrakturen hatten, das beim Ibandronat nie in eine Signifikanz geführt hat, wahrscheinlich einfach, weil das „n“ nicht groß genug war. Aber dadurch, dass das nie gemacht wurde, können wir ja jetzt, wenn wir eine evidenzbasierte S3-Leitlinie machen, nicht sagen, hätte, wäre, wenn. Uns von der DGRh ging es jetzt darum, dass man, wenn man sich nur auf die Evidenz bezieht, unserer Meinung nach die oralen Bisphosphonate nicht alle über einen Kamm scheren kann.

Das andere hat Herr Professor Maus ja schon angesprochen. Ich stecke jetzt nicht in der Begründung mit dem Risedronat und Daten an Sie und so drin, aber auch da ging es uns darum, dass es von unserer Evidenzinterpretation her wissenschaftlich nicht ganz sauber ist, zu sagen, ein orales Bisphosphonat ist wie alles andere. Ich glaube, auch da, wo ich jetzt die Firma

Theramex hier sitzen sehe, muss man natürlich sagen, dass auch beim Risedronat – unterschiedlich, magensaftresistent, nicht magensaftresistent – neue Studien dazugekommen sind, wo man das alles nicht über einen Kamm scheren kann.

**Moderator Jürgen Windeler:** Frau Potthast.

**Regine Potthast:** Ich möchte noch mal auf den Punkt zurückkommen. Es geht ja jetzt um die Konformität – das haben Sie ja auch in Ihrer Stellungnahme ausgeführt und jetzt eben auch noch mal ausgeführt – am Beispiel der Hüftfrakturen, dass man aus der DVO-Leitlinie entnehmen kann, dass es für Alendronat ausreichend Evidenz gibt, dass es gegenüber Placebo die Hüftfrakturen reduziert und dementsprechend den Evidenzlevel A hat. Und für Ibandronat steht dort, es gibt keine ausreichende Evidenz, um überhaupt eine Aussage zu treffen. Das heißt letztendlich, für Ibandronat ist unklar, wie dort die Reduktion bezüglich Hüftfrakturen ist.

Was wir jetzt bei uns in der Nutzenbewertung gemacht haben, ist, wir haben nach Studien gesucht, die Bisphosphonate miteinander vergleichen. Wir haben zwei Studien gefunden, die genau Alendronat und Ibandronat vergleichen innerhalb einer Studie im Direktvergleich. Das ist zum einen die Studie, die in der Publikation Guanabens 2013 beschrieben ist, und zum anderen die TRIO-Studie. Jetzt muss man sagen, insgesamt – das hatten Sie auch schon angedeutet – sind nicht viele Patienten in diesen Studien, zum einen ca. 40 und zum anderen ca. 120 Patienten. Angaben zu diesem Endpunkt Hüftfrakturen konnten wir nur aus der Publikation Guanabens 2013 entnehmen. Dort hat sich gezeigt – das war die Studie mit 20 Patienten versus 20 Patienten, wie gesagt, relativ wenige –, dass keine Frakturen aufgetreten sind, in keiner Gruppe. Das führt für uns zu der Aussage: Es gibt keinen Anhaltspunkt dafür, dass Alendronat oder Ibandronat unterschiedlich sind. Das ist eine andere Aussage, als zu sagen, die sind für uns gleich, dass wir diesen Schluss ziehen. Den ziehen wir nicht, sondern wir sagen: Aus den Daten, die wir zur Verfügung haben, die uns vorliegen, haben wir keinen Anhaltspunkt dafür, dass die sich unterscheiden. – Das ist das, was daraus hervorgeht. Da möchten wir gerne verstehen, inwieweit das für Sie nicht konform geht mit der DVO-Leitlinie, in der gesagt wird: Alendronat senkt die Hüftfrakturen besser als Placebo, und für Ibandronat wissen wir es nicht, weil keine Evidenz da liegt. Das ist unsere Frage. Also: Inwieweit ist das aus Ihrer Sicht nicht konform miteinander?

**Björn Bühring:** Danke für die Erläuterung. Ich glaube, dass – Sie haben es schon angesprochen – ... Unser Argument ist, man kann aus einer Studie, die nicht für Frakturen gepowert ist, weil sie nur 20 Patienten in einem Arm hat, überhaupt nicht anfangen, darüber nachzudenken, ob ein Medikament eine bessere Frakturdektion hat oder nicht. In 20 Jahre, 30 Jahre Osteoporosetherapiediskussionen gibt es ja immer schon das Argument: Darf man überhaupt Studien bewerten, die die Knochendichte gemessen haben? Das heißt zum Beispiel, wenn wir jetzt über die FDA oder die EMA reden, wenn die über Zulassung oder Nichtzulassung entscheiden, wenn Sie da mit Knochendichtedaten hinkommen, dann sagen die, das reicht uns nicht. Das heißt, die meisten – das wissen Sie besser als ich – Studien, die Frakturen haben, haben Tausende von Patienten in jedem Arm, und das ist für Vertebrafrakturen, die häufiger

sind als die Hüftfrakturen ... Das heißt, wenn Sie eine Studie für eine Hüftfraktur powern wollten, dann brauchten Sie mehrere Tausend in jedem Arm. Deshalb war es unser Standpunkt, dass man nicht basierend auf Studien, die weniger als 100 oder gerade mal 100 Teilnehmer haben, eine Aussage machen kann, dass es da keinen Unterschied gibt, weil Sie gar nicht – weder vom Alpha-Fehler noch vom Beta-Fehler – davon ausgehen können, dass Sie von Anfang an einen Unterschied finden würden.

**Moderator Jürgen Windeler:** Frau Potthast.

**Regine Potthast:** Um das noch mal deutlich zu machen: Das ist genau der Punkt, dass wir nicht aus dieser Studie sagen, die beiden Bisphosphonate sind vergleichbar, sondern wir sagen, wir haben keinen Anhaltspunkt dafür, dass sie sich unterscheiden, denn dafür fehlen uns besagte Daten, umfangreichere Daten mit mehr Patienten, aber aus den Daten, die wir vorliegen haben, haben wir keinen Anhaltspunkt, dass es da Unterschiede gibt. Unser Punkt war einfach: Inwieweit geht das nicht konform mit der Leitlinie? Also, inwieweit sagt die Leitlinie da etwas Anderes? Das war uns nicht klar, weil wir das eigentlich nicht widersprüchlich finden zur Leitlinie.

**Moderator Jürgen Windeler:** Frau Wieseler.

**Beate Wieseler:** Vielleicht darf ich an Sie die Frage stellen: Würden Sie denn aus den Daten, die Sie in der Leitlinie vorliegen haben, ableiten, dass Alendronat einen nachgewiesenen Vorteil gegenüber Ibandronat hat?

**Björn Bühring:** Das würde ich mit Ja beantworten. Das heißt, dass wir Alendronat, Risedronat als Therapie aufgrund der höheren Evidenz präferiert einsetzen.

**Beate Wieseler:** Das kann ich erst mal in einer klinischen Situation unbedingt nachvollziehen. Sie haben zwei Präparate. Sie haben für ein Präparat den Nachweis, das hat einen Effekt auf die Hüftfrakturen, und für das andere Präparat haben Sie diesen Nachweis nicht. Das heißt aber nicht, dass Sie evidenzbasiert nachgewiesen haben, dass es einen Unterschied zwischen Alendronat und Ibandronat gibt. Sie wissen es für Ibandronat nicht, weil die Studien nicht vorliegen. Wenn es solche Studien gäbe, könnte es ja sein, dass auch für Ibandronat ein Effekt auf die Frakturen besteht und dann kein Unterschied besteht. Unser Auftrag des G-BA ist, dass wir diese Präparate vergleichen. Und die Methodik ist, dass wir uns nicht darauf zurückziehen, zu sagen, wo wir Evidenz haben und wo wir keine haben, sondern wir arbeiten mit der vorhandenen Evidenz, um bestehende Unterschiede so gut wie möglich zu beschreiben, um diesen Vergleich zu machen. Das ist, glaube ich, der methodische Unterschied zwischen Ihrer Vorgehensweise, die ich erst mal aus der klinischen Entscheidungsfindung nachvollziehen kann – ich setze das Präparat ein, von dem ich weiß, dass es diesen Nutzen hat ... Das ist aber nicht unsere Fragestellung. Unsere Fragestellung ist: Vergleichen Sie bitte Ibandronat und Alendronat. – Und dann schauen wir auf die Daten und sagen: Die Daten, die wir haben, geben keinen Anhaltspunkt dafür, dass da Unterschiede sind oder auch nicht.

**Björn Bühring:** Da würde ich eben das Argument machen: Diese Studien hätten Sie nicht analysieren dürfen, weil diese Studien nicht gemacht worden sind, um Frakturdaten zu untersuchen. – Diese Studien sind ja völlig unterpowert gewesen. Ich kenne die Autoren nicht, aber niemand, der Osteoporosetherapie macht, würde denken, dass, wenn Sie 20 Patienten in den einen Arm und 20 Patienten in den anderen Arm stecken, Sie einen Unterschied in der Fraktur finden können, denn alleine von der Häufigkeit von Hüftfrakturen können Sie gar nicht erwarten, dass innerhalb von dem Studienzeitraum auch nur eine Hüftfraktur auftritt. Deshalb würde ich sagen, das ist, auch wenn das eine randomisierte Studie war, eine Studie, die nicht als primären Endpunkt Fraktur haben könnte oder sollte. Deshalb hätte sie in diese Analyse nicht mit aufgenommen werden sollen.

**Moderator Jürgen Windeler:** Frau Wieseler.

**Beate Wieseler:** Können wir uns darauf einigen, dass unser Ergebnis das Gleiche gewesen wäre, wenn wir die Studie nicht herangezogen hätten, es gibt keinen Anhaltspunkt für einen Unterschied? Die Frage, die der G-BA uns stellt, ist: Ist da ein Unterschied? Und wir sagen: Es gibt keinen Anhaltspunkt dafür. – Wenn wir die Studien nicht herangezogen hätten, weil wir von vornherein gesagt hätten, für den Endpunkt Frakturen betrachten wir Studien unter einer Fallzahl von X, Y nicht, wäre das Ergebnis das Gleiche gewesen. Wir haben dieses Fallzahlminimum nicht gesetzt. Es gibt durchaus Projekte, wo wir das schon mal machen. Das haben wir hier nicht gemacht, weil wir zum Beispiel nicht ausschließlich auf primäre Endpunkte schauen, sondern wir schauen auf alle patientenrelevante Endpunkte, die in den Studien verfügbar sind. Wir geben Ihnen recht – Frau Potthast hat das ausgeführt –, dass die Aussagekraft dieser Studie sehr gering ist. Aber die Schlussfolgerung, die wir daraus ziehen, ist aus meiner Sicht berechtigt und steht nicht im Widerspruch zu dem, was in Ihrer Leitlinie steht.

**Moderator Jürgen Windeler:** Herr Bühring noch mal.

**Björn Bühring:** Es tut mir leid, dass das hin und her geht. Ich will nicht für die DVO sprechen, ich spreche für die DGRh und für unsere Kommission. Da war unser Standpunkt, es wäre besser gewesen, hätte man geschrieben, es gibt keine Studien, die diese Frage beantworten können. Jetzt steht im Raum – es wird ja einen Satz geben –, dass – in Anführungszeichen – kein Unterschied besteht. Das ist die Sorge dieser Kommission, dass sich später irgendwann jemand hinsetzt und sagt: Da ist eine Analyse gemacht worden, und da steht drin, dass bei Ibandronat und Alendronat kein Unterschied bestand. – Dass das wissenschaftlich von Ihrer Arbeit nicht der Wahrheit entspricht und dass das dann vielleicht auch nur Ausschnitte von einem Paragraphen, der irgendwo wieder woanders landet, fehlinterpretiert wird, das war unsere Sorge, dass eben so eine Aussage, die bei Ihnen im Protokoll steht, eher fehlinterpretiert werden kann, als wenn man sagt, es gab keine Studien, die die Qualität hatten, um diese Frage zu beantworten. Wenn Sie jetzt sagen, dass es Ihnen auch um andere Outcomes geht, ob das jetzt der Schmerz oder die Nebenwirkungen sind, dann finde ich das total berechtigt, das in so einer Studie zu machen, aber dass man dann gesagt hätte, die Studienqualität ist nicht ausreichend, um das

Frakturrisiko zu bewerten, wir konnten es aber für die anderen Endpunkte machen. Das ist, glaube ich, unser Standpunkt.

**Moderator Jürgen Windeler:** Ich kann das nachvollziehen. Sie müssen sich für Wortmeldungen auch nicht entschuldigen. Dafür ist das hier da. Wir sind natürlich üblicherweise nicht in der Situation, achselzuckend zu sagen, wir haben keine Studien gefunden, sondern wir müssen immer auch sagen, was das denn heißt. Die Frage ist genau: Was heißt das denn jetzt, wenn die Evidenz nicht da ist? Ist man sozusagen beweispflichtig, um zu sagen, es gibt Unterschiede, oder ist man beweispflichtig, um zu sagen, es gibt keine? Da scheinen wir sozusagen von etwas unterschiedlichen Ecken zu kommen.

Ich würde jetzt vorschlagen, dass wir diesen Austausch, den ich jetzt sehr wichtig fand, an dieser Stelle jetzt beenden. Ich glaube, der ist auch inhaltlich klar geworden und hat auch zu einem guten Ergebnis geführt. Wir werden noch mal über die Formulierung nachdenken, die nicht in Ihrem Sinne intendiert ist, und noch mal gucken, ob wir sie so formulieren können, dass sie möglichst wenig missverständlich ist. Nicht missverständlich ist aussichtslos.

Frau Woeste, noch zu dem Tagesordnungspunkt?

**Marina Woeste:** Einen Punkt haben wir noch zum TOP 1, und zwar was von der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie und der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie in der Stellungnahme angemerkt wurde, nämlich dass relevante Studien zu den oralen Bisphosphonaten Alendronat, Risedronat und Ibandronat im Bericht nicht berücksichtigt wurden, für eine Zulassung dieser Wirkstoffe jedoch ausreichend gewesen seien. Dort wurde eben angeführt, dass die Methodik des Berichts hinsichtlich der Einschlusskriterien überprüft werden sollte.

Daraus ergeben sich für uns zwei Fragen an die DGOU. Zum einen, welche Zulassungsstudien zu den oralen Bisphosphonaten, die aus Ihrer Sicht relevant sind, in unserem Vorbericht nicht berücksichtigt wurden. Und zum anderen, welche konkreten Kriterien zum Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung, also zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung, Sie für nicht adäquat halten.

**Moderator Jürgen Windeler:** Herr Maus.

**Uwe Maus:** Letztendlich schließt das ein bisschen nahtlos an das an, was Sie eben schon diskutiert haben. Im Prinzip gibt es sowohl für die Alendronsäure als auch für das Risedronat Zulassungsstudien, die auch Grundlage waren für die Bewertung, die sich auch in der DVO-Leitlinie findet. Diese Studien finden zumindest teilweise keine Berücksichtigung in Ihrem Bericht, was daran scheinbar auch gemangelt ist, zumindest habe ich bzw. haben wir das so wahrgenommen, dass entweder die Daten nicht zur Verfügung gestellt wurden oder letztendlich keine adäquaten Daten vorlagen. Ich glaube, das Problem ergibt sich eben dadurch, dass wir es eher von der Seite des Vergleiches des eigentlichen Wirkstoffes mit dem Placebo betrachtet haben und sagen, da ist eben die Wirksamkeit nachgewiesen, sowohl für Hüft- als auch für

vertebrale Frakturen, und jetzt von Ihrem Aspekt aus, wenn man sagt, man vergleicht das eben oder man muss bestimmte Kriterien haben, die erfüllt werden müssen, dann ist das da möglicherweise nicht inkludiert. Das sind genau die Bedenken, die wir bei der Vorgehensweise haben, dass man eben genau die Wirkstoffe, die wir letztendlich klinisch einsetzen wollen, wo wir klinisch auch die Intention haben, eine Empfehlung abgeben zu wollen, was man eher einsetzen sollte und was nicht, wenn man bei dem Beispiel Alendronsäure oder Ibandronsäure bleibt, ... dass letztendlich wir das aus dieser Sichtweise beurteilen wollen und sagen, dafür gibt es eben hinreichende Evidenz, dass die wirksam sind und dass sie in unterschiedlichen Regionen wirksam sind, und Sie eine etwas andere Intention haben.

**Moderator Jürgen Windeler:** Frau Wieseler.

**Beate Wieseler:** Ich würde gerne noch mal auf den zweiten Teil der Frage von Frau Woeste zurückkommen. Die Studien, die wir einschließen, um die bestehende Fragestellung zu beantworten, schließen wir ja auf Basis von festen Kriterien ein. Also, wir überlegen uns: Wie müssen diese Studien aussehen, um diese Fragestellung adressieren zu können? Die liegen Ihnen ja auch vor in dem Bericht. Wenn ich noch mal die wichtigsten nenne: Es geht um behandlungsbedürftige postmenopausale Frauen. Es geht um die entsprechenden Interventionen. Es geht um einen bestimmten Typ von Endpunkten, patientenrelevante Endpunkte. Und ich glaube, dass die Frakturendpunkte von besonderer Bedeutung sind, haben wir in der zurückliegenden Diskussion herausgearbeitet. Weil eben diese Frakturendpunkte besonders wichtig sind, haben wir eine Studiendauer von mindestens zwei Jahren festgelegt. Und wir haben alle Studien einbezogen, die diese Kriterien erfüllen, weil das aus unserer Sicht die Voraussetzung dafür ist, unsere Fragestellung beantworten zu können. Welches dieser Kriterien halten Sie für nicht adäquat? Diese Kriterien führen zu dem Studienpool, den wir haben. Welches dieser Kriterien ist aus Ihrer Sicht nicht adäquat?

**Moderator Jürgen Windeler:** Herr Maus.

**Uwe Maus:** Letztendlich die Kriterien, das Alter zu berücksichtigen, das Geschlecht logischerweise und die Frakturen ist aus unserer Sicht selbstredend, und auch die patientenrelevanten Outcomes sind schon nachvollziehbar. Die Frage, die sich uns gestellt hat, ist: Wie kann es sein, dass ein Wirkstoff letztendlich völlig unter den Tisch fällt, also dass letztendlich Risedronat gar nicht weiter berücksichtigt wurde, und sich dann hinterher aber die Formulierung auf alle Bisphosphonate bezieht? Das war so ein bisschen der Aspekt, den wir hatten, wo wir gesagt haben, das ist für uns nicht wirklich nachvollziehbar.

**Beate Wieseler:** Der Wegfall von Risedronat hat mit diesen Einschlusskriterien nichts zu tun, sondern damit, dass uns die Daten nicht zur Verfügung gestellt wurden. Ich habe aber Ihren Einwand auch so verstanden, dass Sie sich generell fragen, ob es in Ordnung ist, dass ein Teil der Zulassungsstudien auch für die anderen Wirkstoffe nicht im Bericht berücksichtigt werden. Die werden eben nicht berücksichtigt, weil sie diese Einschlusskriterien, die wir für relevant halten, um unsere Fragestellung beantworten zu können, nicht erfüllen. Da wäre jetzt unsere

Frage: Welches dieser Einschlusskriterien halten Sie für nicht adäquat? Wir stellen die Pools ja nicht nach Gutdünken zusammen, sondern tatsächlich auf Basis dieser vorab spezifizierten Kriterien.

**Moderator Jürgen Windeler:** Herr Bühring.

**Björn Bühring:** Ich sage jetzt mal was von der DGRh-Seite. Das war ja auch einer unserer Punkte, die wir angesprochen haben. Wenn wir jetzt zum Beispiel mal konkret die Zulassungsstudien vom Alendronat nehmen: Ich bin jetzt wirklich kein Trial-Expert, aber diese MK-Studien, das sind ja wahrscheinlich die aus den 90er-Jahren. Ich habe jetzt gerade diese Tabelle, Abbildung 1, vor mir, wo Sie dann sagen, wo die indirekten Vergleiche nicht möglich waren. Korrigieren Sie mich, aber letztendlich haben Sie ja gesagt, wir vergleichen keine Studien, wenn das Frakturrisiko in der Kohorte nicht ähnlich ist. Das heißt, Sie haben halt gesagt, die FREEDOM-Studien und die HORIZON-Studie und vielleicht auch VERO und die Zulassungsstudien vom Teriparatid, das sind Patienten mit hohem oder sehr hohem Frakturrisiko, und die in den 90er-Jahren, wo letztendlich jeder mit einem T-Wert von minus 2,5 reingekommen ist, haben halt insgesamt ein niedrigeres Frakturrisiko. Habe ich das richtig verstanden?

**Beate Wieseler:** Wir vergleichen innerhalb eines indirekten Vergleichs immer nur Studien, die hinreichend ähnlich sind. Also, wir haben hier einen Vergleich aus Studien mit hohem Frakturrisiko gebildet. Das ist einfach eine Anforderung dieser Methode, dass die ähnlich sind. Wir hätten zusätzlich ein Netzwerk mit niedrigerem, mittlerem Frakturrisiko gebildet, die Studien lagen aber nicht vor. Deshalb sind wir mit den Studien, die Sie eben genannt haben, die MK-Studien, in eine Sensitivitätsanalyse reingegangen, um noch mal zu schauen, ob das irgendeinen Einfluss hat. Wir haben diese Studien nicht ausgeschlossen, weil sie nur ein mittleres Frakturrisiko hatten – das war kein Einschlusskriterium –, sondern die haben ansonsten von der Studiendauer her und von der Population her die Einschlusskriterien getroffen.

**Björn Bühring:** Das ist, glaube ich, um Ihre Frage zu beantworten ... Der Kritikpunkt, den wir von diesen guten Kriterien haben, ist das Frakturrisiko, dass man letztendlich da ja Grenzen setzen muss, die aber – zumindest bei unserem Lesen – nicht so verständlich sind, dass man sagen kann, man kann Alendronat überhaupt nicht mit Zoledronat vergleichen, man kann Alendronat überhaupt nicht mit Denosumab vergleichen, zumal es ... Das haben wir jetzt auch gemacht, uns einfach mal hingesezt und geguckt, was es in den letzten zwei Jahren noch für weitere Netzwerkmetaanalysen in diesem Bereich gab. Das wissen Sie sicherlich auch, dass da fünf, sechs, sieben sind, von unterschiedlicher Güte – darüber müssen wir uns nicht unterhalten –. Einige sind von Pharmafirmen gemacht worden – auch darüber müssen wir uns nicht unterhalten –. Aber andere Statistiker, andere Institute, die auch gut publiziert worden sind, haben das ja anders gemacht. Das ist jetzt Ihr Ansatz. Ich glaube, man müsste entweder noch transparenter klar und deutlich erklären, wie Sie jetzt gesagt haben, das ist ein niedriges oder mittleres Frakturrisiko und das ist so weit weg – ich übertreibe jetzt ein bisschen – von dem

Frakturrisiko in FRAME oder HORIZON oder FREEDOM, dass wir die einfach nicht miteinander vergleichen können. Das ist ja gefühlt auch ein Kontinuum. Sie mussten eine Ja/Nein-Aussage machen aus einem Bereich Frakturrisiko, was kontinuierlich bestimmt wird. Das heißt, Sie mussten zumindest in Ihren Köpfen, aber vielleicht auch eben, wenn Sie jetzt sagen, Sie haben den FRAX-Rechner benutzt, irgendwo gesagt haben, wenn das unter 20 % war, dann ist es niedrig, wenn es über 30 ist, ist es hoch. Das ist eben in dem Bericht meiner Meinung nach nicht so verdeutlicht, dass Leute, die das lesen, sagen, okay, das kann ich jetzt nachvollziehen.

Das heißt, es sind zwei Sachen. Das eine ist, wenn Sie sagen, so ist unsere Analyse, aus statistischer Sicht müssen wir das machen, dann kann man darüber, glaube ich, wissenschaftlich herzlich diskutieren, aber Sie werden das sicherlich nicht aus Böswilligkeit machen, sondern weil Sie sagen, dass es wissenschaftlich das Beste ist. Wenn das so ist – das kann man ja als Gesellschaft, als DGRh, erst mal anzweifeln, dass wir gesagt hätten, wir hätten es anders gemacht –, dann muss man, glaube ich, als zweiten Schritt sagen, wenn wir uns dazu entscheiden und die Analyse jetzt so ist, dann müssen wir so transparent wie möglich machen, wie wir diese Frakturrisiken definiert haben, wo die Grenze war und warum wir dann eben gesagt haben, die Zulassungsstudien zu oralen Bisphosphonaten vergleichen wir nicht mit Denosumab.

**Moderator Jürgen Windeler:** Frau Wieseler, bitte.

**Beate Wieseler:** Vielen Dank. Ich glaube, das klärt unsere Frage tatsächlich. Wir werden uns in dem Bericht noch mal anschauen, ob das hinreichend transparent ist oder ob wir das transparenter machen können.

Nur damit ich es nicht missverstanden habe: Sie haben gesagt, wir hätten gesagt, Zoledronat kann man jetzt mit Denosumab vergleichen, Alendronat aber nicht, weil die Studien nicht da sind. Das war ja genau der Fall, den wir hier in dieser Abbildung 1 hatten. Wir hatten eben für das Zoledronat eine Studie mit einem aus unserer Sicht abgesicherten hohen Frakturrisiko, während das Frakturrisiko in den Alendronat-Studien nicht so hoch war, und haben das über eine Sensitivitätsanalyse adressiert. Das wiederum heißt aber, dass Sie eigentlich an den Einschlusskriterien, die wir für unsere Studie haben, keine Kritik üben, sondern Sie bitten einfach darum, dass das klarer wird, aus welchem Grund nicht alle Studien in einem Netzwerk gelandet sind.

**Moderator Jürgen Windeler:** Herr Maus.

**Uwe Maus:** Genau. Das wäre letztendlich der Punkt, dem wir uns anschließen würden. Das ist nicht wirklich gut nachvollziehbar, wenn man den Bericht liest. Ich glaube, dass ein bisschen Erläuterung da ganz gut wäre, warum es eben zu dem Einschluss kam oder eben nicht oder warum man den Vergleich durchführen konnte oder nicht. Weil so bleibt es für Sie klar, aber

für den Leser nicht wirklich transparent, wie Sie zu der unterschiedlichen Bewertung gekommen sind.

**Moderator Jürgen Windeler:** Herr Bühring.

**Björn Bühring:** Aus wissenschaftlicher Sicht würde es mich natürlich sehr interessieren, wie Alendronat sich im Verhältnis zu Denosumab verhält. Die Studien, die wir uns jetzt rausgesucht haben, die anderen Netzwerkanalysen analysieren das ja auch, zumindest auf Knochendichteparametern. Einige versuchen das auch – statistisch kann ich jetzt nicht bewerten, wie gut –, auf Frakturbene zu machen. Das heißt, es gibt ja Analysen in der peer-reviewten Literatur, die diesen Vergleich angehen.

Noch mal: Wenn Sie jetzt sagen, das ist einfach methodisch nicht sauber, dann würde ich sagen, da sind Sie die Experten. Da sollten wir als DGRh uns auch nicht hinsetzen und sagen, wir könnten das besser. Aber um Ihre Frage, Frau Wieseler, noch mal zu beantworten: Aus wissenschaftlicher Sicht wäre es natürlich interessant, zu wissen, ob Alendronat gleich, besser oder schlechter ist als Denosumab. Aber das ist ja das, wo Sie sagen, dass da eben einfach das Frakturrisiko zu unterschiedlich war, dass Sie diesen Vergleich machen konnten.

**Moderator Jürgen Windeler:** Frau Wieseler.

**Beate Wieseler:** Wir würden das auch gerne wissen. Das war auch der Auftrag. Wie gesagt, wir haben diese Sensitivitätsanalysen gemacht. Da sind die Daten drin. Zum Beispiel auf Seite 96 im Bericht finden Sie Ergebnisse zur Mortalität. Ich habe jetzt gerade nicht den Überblick – nein, wir haben leider keine Frakturedpunkte. Wenn wir keine Daten haben, können wir auch nichts rechnen.

**Moderator Jürgen Windeler:** Herr Bühring.

**Björn Bühring:** Die Daten sind ja da. Die Merck-Studien, also die Zulassungsstudien, waren ja auf Vertebrafrakturen, also die FIT-Studie, die FLEX-Studie haben ja Frakturdaten gesammelt. Die FREEDOM-Studien haben auch Frakturdaten gesammelt. Das heißt, der Grund, warum Sie die nicht direkt miteinander verglichen haben, muss ja eigentlich gewesen sein – korrigieren Sie mich –, dass Sie gesagt haben, die Studien sind zu unterschiedlich, und deshalb, selbst wenn sie beide placebokontrolliert sind und wir als Placebo den gemeinsamen Komparator hätten, haben wir uns entschlossen, das nicht zu tun. Da haben wir vielleicht falsch interpretiert, dass, wenn wir uns Ihre Einschluss- und Ausschlusskriterien und Ihre Regeln angeguckt haben, der einzige Grund, das nicht zu tun, sein konnte, dass Sie gedacht haben, die Studienpopulationen waren zu unterschiedlich, dass eine war ein Niedrigrisiko, das andere war ein Höherrisiko.

**Moderator Jürgen Windeler:** Frau Potthast.

**Regine Potthast:** Man muss unterscheiden zwischen Studien, die nicht eingeschlossen wurden, und Studien, die wir dann verglichen haben. Also, wir haben – das hatte Frau Wieseler ja auch gesagt – die Einschlusskriterien so festgelegt, dass sie unsere Fragestellung beantworten können. Das hat zum Einschluss von Studien geführt. Wir haben dann die eingeschlossenen Studien dahingehend untersucht, ob die ähnlich sind. Da haben wir – das ist auch im Bericht beschrieben – vier Mindestanforderungen gehabt, vier Faktoren. Die sind dort beschrieben. Wir haben das qualitativ eingeschätzt. Da war schon relativ deutlich ein Unterschied im Frakturrisiko zu sehen, selbst in der qualitativen Einschätzung. Wir haben dann gesagt, man muss das noch mal ein bisschen objektivieren, und haben dann das FRAX-Tool angewendet – da kam noch ein Faktor – Region – dazu, weil das ein sehr ausschlaggebender Faktor im FRAX-Instrument ist – und haben damit unsere Einschätzung noch mal objektiviert. Tatsächlich hat sich unsere Einschätzung auch ziemlich gut überschritten. Das hat dann dazu geführt, dass wir einen Pool von Studien mit Patientinnen mit hohem Frakturrisiko und mit Patientinnen mit niedrigem Frakturrisiko hatten, und wir haben gesagt, die können wir erst mal nicht so miteinander in einen Topf werfen. Das hat aber weniger damit zu tun, ob jetzt die Studien, die Sie genannt haben, aus anderen Gründen gar nicht in diesen Studienpool gelangt sind. Deshalb muss man unterscheiden zwischen Studien, die nicht eingeschlossen wurden, und Studien, die eingeschlossen wurden und dann noch mal bezüglich des Frakturrisikos bewertet wurden.

**Moderator Jürgen Windeler:** Ich habe den Vorteil, dass ich nicht sehr tief in der Thematik drinstecke und deshalb relativ unbefangen bin. Ich würde gerne noch mal fragen, Herr Bühring, ob ich Sie richtig verstanden habe. Sie haben jetzt von dem Kontinuum des Frakturrisikos gesprochen. Geht Ihr Kommentar oder Hinweis in die Richtung, dieses Kriterium als nicht so gravierend für die Ähnlichkeit zu betrachten, also im Grunde zu sagen – jetzt mal in meinen Worten –, schmeißt doch die mit mittlerem und hohem Risiko in einen Topf und betrachtet die gemeinsam, oder habe ich das missverstanden?

**Björn Bühring:** Das ist richtig. Jetzt bin ich kein Statistiker. Wenn ich das jetzt einfach erklären würde, dann könnte man ja sagen, das FRAX-Risiko ... Um Ihnen mal ein Beispiel zu geben: Die Amerikaner sagen, wenn das Frakturrisiko über 20 % für zehn Jahre ist, dann behandeln wir, wenn es darunter ist, lassen wir es sein. Das heißt, wenn Sie jetzt sagen, Sie haben zwei Gruppen. Wenn – ich kenne die Daten nicht – bei den Zulassungsstudien von den Alendronat-Studien in den 90er-Jahren das durchschnittliche Frakturrisiko für zehn Jahre 15 % war und jetzt bei den FREEDOM-Studien das Risiko 25 % ist – nur aus der Luft gegriffen –, dann hat 15 % ein Konfidenzintervall und 25 % ein Konfidenzintervall. Der einfache Statistiker in mir würde halt gerne sagen: Überlappen die sich oder nicht? Denn wenn die sich überlappen, dann würde ich sagen, schmeißt sie in einen Pott. Wenn sie sich aber nicht überlappen, dann würde ich das gerne wissen. Jetzt weiß ich gar nicht, ob man diese statistischen Berechnungen machen kann. Aber ich glaube, damit tatsächlich später die Leute, auch die Kliniker sagen, da kann ich mich dahinter stellen, dass diese Entscheidungen machen, wäre das halt etwas auch in dieser einfachen Art, die, glaube ich, wichtig wäre, rüberzubringen.

**Moderator Jürgen Windeler:** Okay. Dann ist, glaube ich, der Punkt, für mich jedenfalls, sehr klar geworden. Ich glaube, es ist jetzt auch aus den Antworten klar geworden, dass wir uns das noch mal angucken und insbesondere noch mal gucken, dass wir gegebenenfalls noch deutlicher machen, worauf sozusagen diese Abgrenzung der beiden Gruppen beruht und wie sie begründet werden kann. Habe ich das so richtig zusammengefasst?

**Björn Bühring:** Ja.

**Moderator Jürgen Windeler:** Gut. – Weitere Wortmeldungen zu dem Punkt? Frau Woeste, noch etwas zu diesem Tagesordnungspunkt? – Dann gehen wir zum TOP 2.

### 2.4.3 Tagesordnungspunkt 2: Ähnlichkeit der Studien

**Marina Woeste:** Im Tagesordnungspunkt 2 wollen wir uns noch mal konkret auf die Ähnlichkeit der Studien im indirekten Vergleich Denosumab gegenüber Zoledronat beziehen, weil das in einigen Stellungnahmen kritisch hinterfragt wurde. Insbesondere fordert ein Stellungnehmender den Ausschluss der Studie DIRECT aus diesem Vergleich. In den Stellungnahmen wurden verschiedene potenzielle Effektmodifikatoren benannt, die eine ausreichende Homogenität des Studienpools infrage stellen. Da möchten wir Sie, die Stellungnehmenden, fragen, inwiefern der Studienpool des indirekten Vergleichs Denosumab gegenüber Zoledronat aus Ihrer Sicht heterogen ist.

**Moderator Jürgen Windeler:** Jetzt geht es also nicht darum, die Studien zusammenzuwerfen, sondern sie zu teilen. – Frau Schrom hat sich gemeldet.

**Eva Schrom:** Wir hatten uns diese Ähnlichkeitsannahmen auch noch mal durchgesehen und hatten da schon einige Effektmodifikatoren identifiziert, wo wir sagen, die Studien sind sich nicht hinreichend ähnlich. Vor allem die Studie DIRECT ist nicht hinreichend ähnlich, um mit HORIZON und FREEDOM gepoolt zu werden. Wir hatten drei Patientencharakteristika identifiziert, die unserer Meinung nach in der DIRECT stark abweichen. Das eine ist die Ethnie. Die DIRECT ist ja eine 100 % asiatische Studie, und wir vergleichen hier mit Studien, die 80 bis 90 % kaukasische Patienten haben. Das andere war der BMI, der in der asiatischen Studie deutlich niedriger war als in der DIRECT, als in den anderen beiden Studien. Und dann ist uns auch noch aufgefallen, dass die Vorbelastungen der Patienten bezüglich Vorfrakturen in der DIRECT mit 100 % deutlich höher war. Was uns dann bezüglich der Therapie aufgefallen ist, ist, dass in der Studie DIRECT eine Kalziumbasistherapie mit minimal 600 mg pro Tag vorgeschrieben ist oder war, die anderen beiden Studien aber mindestens 1.000 mg pro Tag hatten. Wir haben dann noch mal in den DVO-Leitlinien nachgesehen. Dort ist angegeben, dass bei parenteralen Anwendungen von Antiresorptiva Minimum 1.000 mg pro Tag obligat sind. Deswegen würden wir sagen, dass allein von der Hintergrundtherapie her diese Studie dem deutschen Versorgungskontext so nicht ganz entspricht.

**Moderator Jürgen Windeler:** Sie haben gerade im allerletzten Satz auf den deutschen Versorgungskontext Bezug genommen. Das bedeutet im Umkehrschluss, also wenn Sie sagen,

die Ähnlichkeit der drei Studien ist nicht gegeben, dass die anderen Studien dem deutschen Versorgungskontext entsprechen.

**Eva Schrom:** Bezüglich der Kalziumbasistherapie wurde gemäß der DVO-Leitlinienempfehlungen behandelt, ja.

**Moderator Jürgen Windeler:** Okay. – Möchte jemand? – Frau Potthast.

**Regine Potthast:** Wir haben uns an der Stelle gefragt ... weil da steckt ja insgesamt die Annahme drin, dass das grundsätzlich eine Effektmodifikation ist. Also dass bei asiatischen Patientinnen ein anderer Effekt zu erwarten ist als bei kaukasischen Patientinnen. Oder auch, dass die vorherige Kalziumtherapie oder die Vorfrakturen einen anderen Effekt hervorrufen ... Es geht ja in unseren Vergleichen immer um den Effekt an sich. Da ist unsere Frage, inwieweit ... Also, es ist sicher nicht immer grundsätzlich so, dass es dann zu einem anderen Effekt führt, weil asiatische Patientinnen untersucht werden oder kaukasische Patientinnen. Daher ist die Frage: Woran machen Sie das fest? Wo ist der Nachweis dafür, dass sich der Effekt unterscheidet nach Abstammung oder nach Vorfrakturen?

**Moderator Jürgen Windeler:** Frau Schrom, bitte.

**Eva Schrom:** Bezüglich der Regionszugehörigkeit hatten wir etliche Publikationen identifiziert, die speziell was die Region und die ethnische Zugehörigkeit anbelangt, hier ein deutlich unterschiedliches Frakturrisiko herausgearbeitet haben. Dazu hatten wir einige Quellen angegeben.

Und bezüglich der Kalziumbasistherapie: Nachdem es für dieses Patientenkollektiv mit dieser parenteralen Antiresorptivtherapie explizit als obligat – das ist hier wirklich als Ausnahme für diese Population definiert in der Leitlinie – ..., gehen wir schon davon aus, dass man dann den Grund hatte, das als obligat zu definieren. Das ist dann wohl therapie relevant.

**Moderator Jürgen Windeler:** Ich würde gerne die Gelegenheit nutzen, die beiden Kliniker zu fragen. Sie haben zwar eben die Statistik bemüht, als es um die Frage der Ähnlichkeit ging, aber das ist natürlich mindestens genauso eine Form von inhaltlicher – ich sage nicht medizinisch-klinischer – Einschätzung. Wie würden Sie denn die Wichtigkeit dieser genannten Faktoren aus Ihrer Sicht einordnen? – Herr Maus, bitte.

**Uwe Maus:** Die Basistherapie, sprich Kalzium / Vitamin D, hat schon einen relativ starken Einfluss auf den Effekt hinterher, auch auf Fraktur wahrscheinlich, aber insbesondere Knochendichte. Es gibt Untersuchungen dazu, dass letztendlich eine Kombinationstherapie in adäquater Höhe dazu führt, dass letztendlich die Studienergebnisse beeinflusst werden. Also insofern glaube ich schon, dass das ein entsprechender Einflussfaktor gewesen sein kann.

Was die verschiedenen Ethnien betrifft, ist es eben auch so, dass auch der FRAX-Rechner darin unterscheidet. Wenn man sich letztendlich die verschiedenen Daten anguckt, um letztendlich

Frakturrisiken zu errechnen, dann stellt man eben auch fest, dass es da ethnische Einflussfaktoren gibt. Also, ich glaube, das ist nicht ganz von der Hand zu weisen.

**Moderator Jürgen Windeler:** Herr Bühring.

**Björn Bühring:** Die Sache mit den parenteralen Gaben ist halt – das wissen Sie auch –, dass in den Fachinformationen steht, dass das Hypokalzämie verursachen kann. Das heißt, ein Grund, warum das da so betont wird, ist nicht nur, dass die Medikamente das sozusagen brauchen, um den Knochen zu kalzifizieren, aber dass man auch verhindern will, dass es Hypokalzämien gibt. Das heißt nicht, dass die Patienten jetzt 1.000 mg als Tabletten nehmen müssen, sondern sie müssen halt insgesamt 1.000 mg bekommen. Das kann auch durch die Nahrung sein. Das dazu.

Die zweite Sache ist, und das geht genau auf das zurück, was wir gerade gesagt haben ..., dass Sie gesagt haben, wir wollen Studien mit niedrigem Frakturrisiko nicht mit Studien mit hohem Frakturrisiko vergleichen. Da haben Sie ja gerade selbst gesagt, dass Sie ... Die Kriterien, die Sie eingeschlossen haben, waren vorherige Frakturen. Wenn es in der DIRECT-Studie tatsächlich so war, dass da mehr Frakturen drin waren als in den anderen Studien, dann wäre das auf jeden Fall auch in Ihrer eigenen Argumentation ein Grund dafür, dass das ein höheres Frakturrisiko wäre.

Und wie Herr Maus es gerade schon gesagt hat: Der FRAX-Rechner – das hatten Sie auch gerade erwähnt – ... auch da, dass Sie das auf Regionen eingelegt haben. Insofern, denke ich, macht das schon Sinn.

**Moderator Jürgen Windeler:** Frau Wieseler.

**Beate Wieseler:** Richtig. Wir haben all diese Charakteristika der Patientinnen in den einzelnen Studien. Die Entscheidung hinterher über das Frakturrisiko haben wir aus der Abschätzung mit dem FRAX gemacht. Das heißt, da sind diese Faktoren alle eingegangen. Das heißt, in der Studie mit asiatischen Patientinnen hat der FRAX mit den für die asiatischen Patientinnen bestehenden Zusammenhängen das Frakturrisiko ausgerechnet mit den Vorfrakturen und allem drum und dran. Das heißt, diese Faktoren, die Sie anführen, diese Unterschiede zwischen den Studien, die Sie ansprechen, sind durch die Nutzung des FRAX-Tools adressiert, aus dem wir dann insgesamt das Frakturrisiko in diesen Studien ermittelt haben. Wenn wir uns das Frakturrisiko anschauen, dann war das in FREEDOM 15 %, in DIRECT 18 %, in HORIZON 22 %. Da ist für uns nicht nachvollziehbar, warum da die DIRECT rausfallen soll. Die Arbeit mit dem FRAX-Tool hat aus unserer Sicht zu einer adäquaten Beurteilung des Frakturrisikos für die Ähnlichkeit dieses Studienpools geführt.

Was die Gabe von Kalzium angeht: Das haben wir im Bericht ja diskutiert, dass die Kombination von Kalzium und Vitamin D zwar in den alten Studien nicht durchgängig gegeben wurde, dass da aber Vitamin-D-Bestimmungen gemacht werden sollten, um die Patientinnen

zu identifizieren, die da potenziell einen Mangel haben. Deshalb würden wir das auch nicht kritisch sehen für die Ähnlichkeit.

**Moderator Jürgen Windeler:** Gibt es dazu weitere Wortmeldungen? – Frau Schrom, bitte.

**Eva Schrom:** Zusammenfassend: Das war für uns so in der Form nicht ausreichend. Wir konnten das in dem Bericht nicht ausreichend so wiedersehen, dass wir das Ergebnis vom FRAX und wie das genau eingeflossen ist, dass wir diese Rechnung nachvollziehen konnten. Wir hatten halt diese Ähnlichkeitsannahmen, die ja in diesen Tabellen qualitativ gegenübergestellt wurden. Für uns war das vor allem eine qualitative Einschätzung dieser Ähnlichkeit. Diese Punkte sind halt deutlich aufgefallen. Wenn das jetzt Punkte sind, wo Sie sagen, okay, wir haben uns darüber Gedanken gemacht, welche Relevanz sie haben, dann wäre das für uns zur Nachvollziehbarkeit wichtig, wie man dazu kommt, die Patienten trotzdem in einen gleichen Risikopool zu setzen.

Bezüglich der Kalziumvortherapie: Wenn ich das richtig verstanden habe, das kann man nicht mit dem FRAX-Rechner eben abbilden. Es ist natürlich so eine Sache, denn es entspricht ja dann sozusagen nicht der Empfehlung, wie es in Deutschland gegeben ist. Inwieweit das dann für die Patientenversorgung kritisch ist und dieser Faktor dann nach wie vor sozusagen ein Poolen schwierig oder nicht zulässig machen würde, das wäre wahrscheinlich die Entscheidung eher bei den Fachgesellschaften, wie das medizinisch einzuordnen ist.

**Moderator Jürgen Windeler:** Frau Potthast.

**Regine Potthast:** Ich kann an der Stelle noch ergänzen, dass wir bei dem metaanalytischen Vorgehen, also bei dem Zusammenfassen von den beiden Studien DIRECT und FREEDOM, auch immer dann schauen, ob diese Metaanalyse zeigt, dass die Auswertungen heterogen sind oder dass die beiden Studien heterogen sind. Wir haben bei der Auswertung der Metaanalyse kein Anzeichen einer heterogenen Datenlage zwischen diesen beiden Studien gesehen. Das nur ergänzend, dass das unser Vorgehen ist und wir die Heterogenität auch in der Metaanalyse nicht gesehen haben.

**Moderator Jürgen Windeler:** Frau Schrom, bitte.

**Eva Schrom:** Da wollte ich noch fragen, ob das möglich wäre ... weil, wir haben, wie es im Methodenpapier vorgeschrieben ist, diese ganze Vorgehensweise mit der Heterogenitätsprüfung usw. und dann der Entscheidung der Methodenwahl in einer Metaanalyse ... Also, wir hatten das vermisst im Bericht: Was genau sind die Ergebnisse der Heterogenitätsprüfung, und gibt es über diese qualitative Gegenüberstellung hinaus noch Berechnungen vor allem statistischer Natur, und wie wurde die Methodenwahl der Metaanalyse im Endeffekt ... Also, im Berichtsplan stand ja, dass man sich bezüglich der Wahl dann noch entscheidet, je nachdem, aber wir konnten es nicht nachvollziehen, warum man sich jetzt, vor allem, wenn jetzt diese Studie DIRECT, die Ähnlichkeit doch fragwürdig ist, wieder für diese Methode entschieden hat. Das war für uns eben nicht nachvollziehbar.

**Moderator Jürgen Windeler:** Noch mal der Hinweis, dass Beate Wieseler schon gesagt hat, dass die Ähnlichkeit für uns nicht fragwürdig war. Das ist wichtig. Ich möchte das nur festhalten, dass das für uns nicht so war. – Frau Potthast.

**Regine Potthast:** Ich möchte nur sagen: Das nehmen wir noch mal mit, schauen uns das noch mal an, inwieweit wir diese Angaben dazu noch ergänzen können.

**Moderator Jürgen Windeler:** Herr Krause.

**Dietmar Krause:** Ich wollte nur noch auf einen Punkt hinweisen. Wir haben uns auch dazu Gedanken gemacht. Wir haben diese Punkte auch gesehen und sind ja bezüglich einiger Ihrer Einwände durch dieses FRAX-Tool ein wenig in unseren Sorgen beruhigt worden. Was wir da natürlich nicht abbilden können – das haben Sie ja auch gesagt –, ist die Kalziumversorgung der Patienten. Wir haben dazu aber jetzt keine Evidenz gefunden. Ich weiß nicht, ob Ihr uns da weiterhelfen könnt. In der Situation ohne eine Osteoporosetherapie gibt es natürlich ganz viele Publikationen dazu. Aber gibt es dazu Evidenz, ob in der Situation, zum Beispiel bei der Gabe von Denosumab, wenn man verschiedene Kalziumgaben gibt, ob es dazu Einfluss auf den Endpunkt gibt? Das hat uns, weil wir da keine Evidenz gesehen haben, dazu geführt, diesen Punkt nicht ganz so stark zu betonen.

**Moderator Jürgen Windeler:** Herr Bühring kennt eine.

**Björn Bühring:** Da gebe ich recht. Ich kenne auch keine Studie, die 600 mg Supplementation mit 1.000 mg Supplementation verglichen hat bei Denosumab oder bei Zoledronat, also bei den i. v. oder parenteral gegebenen Wirkstoffen.

**Uwe Maus:** Nein, wüsste ich auch nicht. Das, was es gibt, sind die Hinweise auf die Hypokalzämien bei unzureichender Kalziumversorgung unter laufender Therapie. Aber den Einfluss von der Dosierung des Kalziums auf den Effekt unter laufender Therapie wüsste ich auch nicht.

**Moderator Jürgen Windeler:** Frau Schrom.

**Eva Schrom:** Ich wollte, nachdem wir jetzt, glaube ich, zum nächsten Punkt übergehen wollten, abschließend zusammenfassen: Für uns war diese Ähnlichkeitsannahme schon diskussionswürdig und ist ja deswegen auch auf diesen Agendapunkt gerutscht. Wir hatten eben in der Vorbereitung für die Stellungnahmen und Anhörungen gesehen, dass, wenn man jetzt die Studie DIRECT aus dem Pool ausschließt, sich dann ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil von Denosumab versus Zoledronat ergibt. Jetzt basierend auf diesen Berechnungen plus auf der Diskussion bezüglich dieser Ähnlichkeitsannahmen, die wir gerade geführt haben, hat sich bei uns halt die Frage gestellt: Warum wurde diese DIRECT trotz der Heterogenität eingeschlossen?

**Moderator Jürgen Windeler:** Okay. Ich denke, die Frage ist beantwortet. Also, wir gucken noch mal, wie bei den anderen Tagesordnungspunkten auch, ob die Darstellung, die Kristallisationspunkt Ihrer Kritik gewesen ist, noch verbessert werden kann. Ansonsten ist die Antwort, dass die Projektgruppe eben die Ähnlichkeit so gesehen hat aus den Gründen, die Sie gehört haben. Aber wir sehen zu, dass wir noch mal speziell diese Heterogenitätsfrage, die Darstellung optimieren. – Herr Krause.

**Dietmar Krause:** Ich möchte noch eine Bemerkung machen, weil in Ihrer Stellungnahme ja auch stand, dass möglicherweise die Auswahl der Studien ergebnisgesteuert gewesen ist. Da kann man, glaube ich, guten Gewissens sagen, dass wir in der Ähnlichkeitsprüfung keinen Einblick in die Ergebnisse der Studien hatten. Ich bin jetzt auch nicht so ein großer – wie hattest du es genannt? – Studienfreak, dass ich das bei allen diesen Studien sofort hochrechnen kann: Wenn wir diese Studie reinnehmen, kommt folgendes Ergebnis raus. – Bei der Ähnlichkeitsprüfung ist es schon so, dass wir die Ergebnisse nicht kannten, die lagen uns nicht vor, sodass wir nur aufgrund dieser Kriterien, die wir vorher festgelegt hatten und die ja dann auch publiziert waren, die Studien eingeteilt haben.

**Moderator Jürgen Windeler:** Okay. Vielen Dank für diese wichtige Klarstellung. – Frau Woeste, der Punkt ist geklärt und wir kommen zu TOP 3.

#### 2.4.4 Tagesordnungspunkt 3: Informationsbeschaffung

**Marina Woeste:** Der nächste Tagesordnungspunkt beschäftigt sich mit der Informationsbeschaffung. In drei Stellungnahmen wurde angemerkt, dass der Studienpool mit Stand Ende 2019 bzw. Anfang 2020 veraltet sei, dass die letzte Suche nach Literatur vor ca. 2,5 Jahren stattfand, womit laut Stellungnehmenden womöglich aktuelle Studien, die nach dem Zeitpunkt 2020 abgeschlossen wurden, unberücksichtigt blieben im Bericht. In diesem Zusammenhang hat keiner der Stellungnehmenden konkret aktuelle relevante Studien benannt, die im Vorbericht fehlen. Wir wollten hier noch mal den Raum nutzen und Sie fragen, ob Sie konkrete Hinweise auf aktuelle Studien haben, die für die Beantwortung der vorliegenden Nutzenbewertung relevant sind und die aus Ihrer Sicht im Vorbericht nicht berücksichtigt wurden.

**Moderator Jürgen Windeler:** Bitte schön.

**Hatice Camdere:** Vorab: Ich habe keine Studien nach dem Zeitpunkt, wir haben aber auch nicht die Möglichkeiten, in dieser kurzen Zeit das durchzuführen. Für uns war eher in der Diskussion nicht nachvollziehbar, warum Ihre Recherche nicht aktueller war. Aus unserer Sicht sollte das Datum der letzten Literaturrecherche nicht länger als drei Monate zurückliegen; so wurde es ja auch von uns gefordert im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Eine fast drei Jahre alte Recherche kann eben die Aktualität und Aussagefähigkeit nicht garantieren. Wir wollten verstehen, warum Sie diesen Datenstand gewählt haben und nicht einen aktuelleren Zeitraum.

**Moderator Jürgen Windeler:** Nur der Hinweis, dass wir uns hier nicht im 35a-Verfahren befinden und insofern diese Anforderung der drei Monate jedenfalls für diese Projekte ganz sicher nicht zutrifft und nicht zutreffen kann. Vielleicht können wir aber trotzdem kurz dazu etwas sagen. – Bitte.

**Beate Wieseler:** Vielleicht kann ich ergänzen, dass wir auch nicht damit rechnen, jetzt weitere Studien zu sehen, die zu diesem Zeitpunkt abgeschlossen sind, weil unsere Recherche zum einen über die Anfrage bei den Herstellern als auch über die Registerrecherche auch zum Zeitpunkt unserer Recherche alle laufenden Studien identifiziert. Wir haben darüber hinaus eine Mindeststudiendauer von zwei Jahren. Wir haben zu dem Zeitpunkt sowohl aus Ihren Rückmeldungen keine ... Wir haben eine laufende Studie identifiziert, die aber noch läuft, wo wir auch wissen, dass die bis 2023 hinein läuft. Weitere laufende Studien haben wir nicht identifiziert. Wir gehen jetzt nicht davon aus, dass – Anfang 2020 war die Registerrecherche – es jetzt Studien gibt, die nach diesem Datum gestartet wurden, unser Studiendauerkriterium treffen und jetzt abgeschlossen sind.

**Moderator Jürgen Windeler:** Vielleicht doch noch eine Frage. Herr Bühring hat sich schon gemeldet. Ansonsten die Frage an die anderen, ob jemand anders noch Studien kennt, die wir hätten berücksichtigen sollen. – Bitte schön.

**Björn Bühring:** Bei uns in der Gruppe wurde einmal diskutiert, warum die Romosozumab-Studien nicht eingeschlossen worden sind. Das war ein Kritikpunkt.

Die zweite Sache ist, dass es in 2018 eine Studie im New England Journal zu Zoledronat gibt von Ian Reid, wo sie bewusst Leute eingeschlossen haben mit Osteopenie. Ich bringe das jetzt, weil Sie ja über FRAX-Risiko reden. Wenn Sie jetzt sagen wollen, dass Sie mal Zoledronat nicht aus einer HORIZON-Studie, sondern aus einem niedrigeren Risiko mit einem oralen Bisphosphonat vergleichen wollen, dann kann man das über die T-Werte vielleicht nicht machen, weil Sie dann bewusst nicht minus 2,5 haben. Aber wenn Sie jetzt mit FRAX-Risiko sozusagen argumentieren, dann haben Sie da eine Gruppe, eine Population, die sicherlich ein FRAX-Risiko hat, das niedriger ist und damit vielleicht doch vergleichbar ist. Das ist eine randomisierte Studie. Ich muss ganz ehrlich sagen, ich weiß nicht, ob die Ihren ganzen anderen Kriterien gerecht wird, aber das ist mir jetzt spontan eingefallen. Das, was wir in der Gruppe diskutiert haben, war das Romosozumab, weil da natürlich auch in den Phase-2- und Phase-3-Studien Alendronat- und Denosumab-Daten mit drin sind.

**Moderator Jürgen Windeler:** Frau Potthast.

**Regine Potthast:** Wir haben vom G-BA den Auftrag bekommen, die Bisphosphonate, Teriparatid und Denosumab zu bewerten und nicht Romosozumab. Die Studie haben wir natürlich auch identifiziert, aber entspricht nicht dem Auftrag, den wir vom G-BA erhalten haben. Deshalb hat die auch keinen Eingang gefunden in unsere Bewertung. Wir konnten die auch nicht anschließen im Sinne eines Netzwerks oder eines indirekten Vergleichs. Das haben

wir auch geprüft. Das war auch nicht möglich. Romosozumab ist nicht Gegenstand des Auftrags gewesen.

**Moderator Jürgen Windeler:** Weitere Studienvorschläge oder Anregungen? – Bitte schön.

**Hatice Camdere:** Vorschläge nicht, aber noch eine Rückfrage. Ich habe verstanden, warum Sie so vorgegangen sind, aber rein theoretisch wäre es ja doch möglich, dass in den letzten zweieinhalb Jahren eine Studie gestartet und abgeschlossen ist. Sie haben es ja nicht überprüft. Habe ich das richtig verstanden, oder habe ich Sie da missverstanden? Sie haben ja den Stand Anfang 2020 und da sozusagen abgeschlossen und die Recherche für die Zeit danach nicht durchgeführt. Auszuschließen ist es ja nicht, dass es eine gibt, oder?

**Beate Wieseler:** Das müsste ja eine Studie sein, die in Windeseile Anfang 2020 alle Patienten rekrutiert haben muss, dann zwei Jahre gelaufen sein muss und ausgewertet sein muss zu diesem Zeitpunkt. Das ist ja vollkommen unrealistisch, auch wenn Sie einen Rekrutierungszeitpunkt dazu nehmen.

**Moderator Jürgen Windeler:** Um Ihre Worte zu benutzen: Es ist so gut wie ausgeschlossen. Wenn ich dann noch darüber nachdenke, dass wir nicht über zweimal 20 Patienten, sondern über zweimal 2.000 Patienten reden sollten, ist es wirklich ausgeschlossen. Okay, dann haben wir den Punkt auch geklärt. Vielen Dank.

Wir kommen zum TOP „Verschiedenes“.

#### 2.4.5 Tagesordnungspunkt 4: Verschiedenes

Gibt es von Ihrer Seite Wortmeldungen, Themen, die Sie ansprechen möchten? – Frau Schrom, bitte.

**Eva Schrom:** Wir hatten in der Stellungnahme zum Berichtsplan schon einen Korrekturhinweis eingebracht. Und zwar geht es um die korrekte Darstellung der Anwendung von Denosumab in der Erstlinientherapie. Wir hatten das jetzt aber nicht berichtet gefunden. Denosumab ist ja in der Erstlinientherapie, also von Beginn an, zugelassen. Es ist aber so formuliert gewesen, dass Denosumab erst nach Kontraindikationen oder Intoleranzen gegenüber oralen Bisphosphonaten gegeben wird. Ich bitte, das noch richtigzustellen.

**Moderator Jürgen Windeler:** Frau Potthast.

**Regine Potthast:** Das nehmen wir noch mal mit.

**Moderator Jürgen Windeler:** Gut. Das war kurz. – Herr Bühring, bitte.

**Björn Bühring:** Ich glaube, meins ist auch recht kurz. Das ist jetzt der letzte Punkt, den wir angemerkt haben, und das war ein Sicherheitsaspekt: Dass Sie in Ihrem Protokoll gesagt haben, im Vergleich zwischen Teriparatid und den Bisphosphonaten, dass Sie keinen Unterschied im

Risiko für Kiefernekrosen finden konnten. Das ist uns aufgefallen, weil es eben unter Teriparatid pathophysiologisch keine Kiefernekrosen ... Ich will nicht sagen „geben kann“, das kann immer passieren. Aber diese ganze Pathophysiologie hinter der Kiefernekrose, den antianginösen Effekt von Bisphosphonaten, die sozusagen den Turnover abstellen, all diese Sachen macht Teriparatid nicht. Insofern ist dieser Vergleich für uns jetzt bei der DGRh etwas, den man gar nicht sozusagen untersuchen sollte, weil die Medikamente so unterschiedlich wirken. Da ist es auch von der Interpretation her aus unserer Sicht vielleicht irreführend, wenn man sagt, wir haben keinen Unterschied gefunden, dass daraus dann jemand interpretieren könnte, auch bei Teriparatid könnte das auftreten, nur weil wir es statistisch nicht gefunden haben.

**Moderator Jürgen Windeler:** Frau Potthast.

**Regine Potthast:** Danke für den Punkt. Den nehmen wir noch mal mit und schauen, wie wir das einbringen können.

**Moderator Jürgen Windeler:** Es ist noch Gelegenheit. – Frau Schrom, bitte.

**Eva Schrom:** Ich habe noch eine letzte Frage. Sie haben zuerst vom Auftrag des G-BA gesprochen. Uns war von Anfang an nicht ganz klar, ob das explizit in diesem Auftrag formuliert war, aber warum wurden Männer explizit ausgeschlossen? Weil ja alle Wirkstoffe auch für die Anwendung bei Männern zugelassen sind, die Form der Osteoporose im Endeffekt auch hier zur Anwendung kommt. Wir konnten das bislang nicht nachvollziehen, warum Männer explizit ausgeschlossen sind.

**Moderator Jürgen Windeler:** Frau Wieseler.

**Beate Wieseler:** Ich wollte mich jetzt nur kurz versichern, ob das unsere Idee war oder die des G-BA. Es ist so als Fragestellung vom G-BA formuliert worden. Ich erinnere mich aktuell nicht mehr an die Diskussion, die wir zu diesem Punkt hatten. Ich kann mir jetzt nur vorstellen, dass es einfach um den Anteil der Betroffenen geht. Ich erinnere die Diskussion im G-BA tatsächlich nicht mehr.

**Moderator Jürgen Windeler:** So, alle können noch einmal in sich gehen und auf ihre Notizzettel und sonstige vorbereitete Unterlagen gucken, ob noch was vergessen worden ist, noch etwas, was einem dann nicht im Zug einfällt. – Das scheint nicht der Fall zu sein.

Dann bedanke ich mich sehr, dass Sie da waren, dass Sie uns geholfen haben, diese Punkte zu klären. Ich denke, für die meisten Punkte hat die Diskussion, der Austausch jedenfalls erst mal zur Klärung der Kritikpunkte beigetragen, und ich glaube auch für uns zum Verständnis, was wir jetzt an diesen Stellen noch uns bemühen können, besser zu machen. Vielen Dank. Gute Heimreise und gute Zeit!

**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 Endokrinologie e. V. (DGE) .....</b>	<b>A 20</b>
<b>A.1.3 – Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie e. V. (DGOU),           Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie e. V.           (DGOOC).....</b>	<b>A 22</b>
<b>A.1.4 – Kommission Osteologie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie           e. V. (DGRh) .....</b>	<b>A 27</b>
<b>A.1.5 – DVO Dachverband Osteologie e. V.....</b>	<b>A 35</b>
<b>A.1.6 – Theramex Germany GmbH, anwerina Deutschland GmbH.....</b>	<b>A 62</b>
<b>A.1.7 – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa).....</b>	<b>A 70</b>

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

### **A.1.1 – Amgen GmbH**

#### **Autorinnen und Autoren**

- Bartsch, Robert
- Brüggemann, Hanna
- Camdere, Hatice
- Friederich, Andrea
- Kramer, Christopher
- Pietsch, Holger
- Schrom, Eva
- Schwarz, Simon
- Venus, Carolin
- Vörös, Julia

# Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: A19-10

**Titel: Bisphosphonate, 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
Dr. Eva Schrom
Simon Schwarz
Carolin Venus
Julia Vörös
Dr. Christopher Kramer
Andrea Friederich
Hanna Brüggemann
Holger Pietsch
Hatice Camdere
<b>Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt</b> (bitte ankreuzen)
<input checked="" type="checkbox"/> <b>im Namen folgender Institution / Organisation:</b> Amgen GmbH, Riesstraße 24, 80992 München
<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 Patient:innen 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 50-jährigen Patient:innen wurde bei weniger als der Hälfte (39 %) aller Personen mit einer osteoporotischen Fraktur eine Osteoporose-Diagnose gestellt. Weniger als ein Drittel (29 %) der Personen mit einer Osteoporose-Diagnose und/oder einer osteoporotischen Fraktur bekamen Medikamente gegen die Osteoporose verschrieben (Hadji 2022). Aufgrund dieser Umstände kommt es in der langfristigen Betreuung der Patient:innen zu Komplikationen mit erhöhter Morbidität und Mortalität. Die Folgen sind eine erhöhte Frakturneigung 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 / abgeschlossen wurden, um die Versorgung dieser schweren chronischen Erkrankung zu verbessern. Mit dem IQWiG-Verfahren [A19-10] wurde eine Nutzenbewertung der wichtigsten Therapieoptionen zur Behandlung der Osteoporose in die Wege geleitet. Amgen möchte als betroffenes Unternehmen hierzu Stellung beziehen.

**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 Antikörper-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.

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 Frakturen, nicht-vertebrale Frakturen und Hüftfrakturen (Amgen 2022a). Eine aktuelle systematische Literaturrecherche und eine darauf basierende Netzwerk Meta-Analyse (NMA) zeigten zudem eine bedeutsame Wirksamkeit von Denosumab im Vergleich zu den Bisphosphonaten Alendronat, Risedronat, Ibandronat und Zoledronat, die ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung sind (Simpson 2019).

Das Studienprogramm von Denosumab war das bisher umfangreichste zur Behandlung der Osteoporose. Neben der Behandlung von Frauen mit postmenopausaler 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 2022a).
- Behandlung von Knochenschwund im Zusammenhang mit systemischer Glucocorticoid-Langzeittherapie bei erwachsenen Patienten mit erhöhtem Frakturrisiko (Amgen 2022a).

Damit hat Denosumab im Vergleich zu den anderen zugelassenen Arzneimitteln das breiteste Anwendungsgebiet um Patient:innen 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 Patient:innen führt zu signifikant niedrigeren Behandlungskosten sowie niedrigeren Kosten für verordnete Schmerzmittel (Niedhardt 2013, Svedbom 2019). Die hiermit assoziierte Schmerzreduktion ist für den Patienten zudem höchst relevant.

#### **Gesamtbewertung:**

Insgesamt ist das methodische und intransparente Vorgehen zu hinterfragen. So ist der Studienpool mit Stand Ende 2019 bzw. Anfang 2020 veraltet, womit womöglich aktuelle Studien / Publikationen unberücksichtigt bleiben. Des Weiteren wurde auf Effektmodifikatoren und die Heterogenität der eingeschlossenen Studien nicht eingegangen. So liegt der Verdacht nahe, dass in der Bewertung des Nutzens von Denosumab durch den Einschluss der Studie DIRECT trotz offensichtlich maßgeblicher Unterschiede zu den Vergleichsstudien FREEDOM und HORIZON\_PFT eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt. Erst durch den Einschluss der Studie DIRECT konnte der signifikante Überlebensvorteil von Denosumab (Hazard Ratio: 0,66, 95 %-Konfidenzintervall [0,44; 0,98]) gegenüber Bisphosphonaten negiert werden. Zusammenfassend sehen wir den durchgeführten Vergleich als nicht adäquat an.

(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>
1 / 2 (S. 3)	<p><u>Anmerkung:</u> „In internationalen und britischen Leitlinien wird zum Zeitpunkt der Erstellung des Berichtsplans eine Behandlung mit einem oralen Bisphosphonat (Alendronat, Risedronat oder Ibandronat) als Erstlinientherapie empfohlen. Für Patientinnen, bei denen Kontraindikationen oder Intoleranzen gegenüber oralen Bisphosphonaten bestehen, stellen Bisphosphonate in intravenös zu verabreichender Formulierung (Zoledronat und Ibandronat) sowie Denosumab eine Alternative dar [8,9].“</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Denosumab sollte – nach Fachinformation - ebenfalls als mögliche Erstlinientherapie benannt werden.</p> <p><u>Begründung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In der IOF Leitlinie ist Denosumab als mögliche Erstlinientherapie genannt (Kanis 2020).</li> <li>• In der britischen NOGG Leitlinie wird keine Präferenz zwischen Bisphosphonaten und Denosumab bezüglich der Effektivität in der Erstlinientherapie gegeben (Gregson 2022, NOGG 2021).</li> <li>• Auch die für Deutschland maßgebliche Leitlinie des Dachverbandes für Osteologie (DVO e. V.) nennt Denosumab bei Patienten mit entsprechender Risikokonstellation als Erstlinientherapie (DVO 2017).</li> <li>• Des weiteren ist die Erstlinientherapie mit Denosumab nach Fachinformation möglich (Amgen 2022a) .</li> </ul>
3 / 1 (S. 5)	<p><u>Anmerkung:</u> „Die Zielpopulation der Nutzenbewertung bildeten postmenopausale Frauen, bei denen eine Behandlungsindikation der postmenopausalen Osteoporose besteht.“</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Gegenstand der Nutzenbewertung sollte nicht ausschließlich die Behandlung der postmenopausalen Osteoporose sein. Aus wissenschaftlicher Sicht ist eine Untersuchung aller Ausprägungen der Osteoporose wünschenswert. In Leitlinien wird die Gesamtheit der Ausprägungen häufig als manifeste Osteoporose zusammengefasst. Da auch Männer von der Osteoporose betroffen sind, sollte die Population zumindest auf die gesamte primäre Osteoporose erweitert werden. Diese umfasst sowohl die postmenopausale Osteoporose als auch die Osteoporose bei Männern.</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>
	<p><u>Begründung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zwar ist 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 Therapieempfehlungen der aktuellen internationalen Leitlinien und insbesondere die des Dachverbandes für Osteologie sind nicht wesentlich unterschiedlich. Die Osteoporose bei Männern ist dabei gleichberechtigt in die Empfehlungen aufgenommen (DVO 2017).</li> <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 2022a, Heumann 2017a, Heumann 2017b, Heumann 2019, Lilly 2020, Novartis 2021).</li> <li>• Insbesondere Denosumab ist bei den primären wie auch bei verschiedenen sekundären Formen der Osteoporose, wie dem singulären Anwendungsgebiet „Männer mit Prostatakarzinom unter Hormonablationstherapie mit Frakturrisiko“ zugelassen (Amgen 2022a). Durch eine Erweiterung der zu bewertenden Population hätte ein größerer Evidenzkörper berücksichtigt werden können.</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: Leitliniensynopse zum DMP Osteoporose - Rapid Report [V17-02]: „In die Untersuchung wurden für Osteoporose entwickelte Leitlinien eingeschlossen. Die Zielpopulation der Leitliniensynopse bilden Patientinnen und Patienten mit Osteoporose“ (IQWiG 2018).</li> </ul>
3 / 1 (S. 5)	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>„Bisphosphonate, Teriparatid und Denosumab zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose sollten untereinander verglichen werden und waren damit sowohl Prüf- als auch Vergleichsintervention.“</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>1. Es sollten keine Vergleiche zwischen antiresorptiven und osteoanabolen Wirkstoffen vorgenommen werden.</p> <p><u>Begründung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antiresorptive und osteoanabole Wirkstoffe werden bei unterschiedlichen Patient:innen und mit unterschiedlicher klinischer sowie therapeutischer Zielsetzung angewendet. So zeigen Beobachtungsstudien, dass Teriparatid häufig bei Betroffenen mit einem deutlich höherem Frakturrisiko als Antiresorptiva angewendet werden (Yusuf 2018).</li> </ul>

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>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zusätzlich unterscheiden sich die Therapiedauern beider Wirkstoffe. So ist Teriparatid als osteoanaboler Wirkstoff für eine deutlich kürzere sowie eingeschränkte Therapiedauer zugelassen. Beispielsweise sollte die Behandlungsdauer mit Teriparatid 2 Jahre nicht überschreiten. Diese 24-monatige Therapie sollte im Laufe des Lebens 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 2017). Auch die DVO Leitlinie grenzt Antiresorptiva und osteoanabole Wirkstoffe klar bezüglich ihrer Therapiedauer ab (DVO 2017).</li> <li>• Zudem werden osteoanabole Substanzen und Antiresorptiva komplementär angewendet. Patient:innen, die eine osteoanabole Therapie erhalten haben, sollten im Anschluss bei Bedarf eine andere Therapie der Osteoporose erhalten (Lilly 2020), da die osteoanabolische Wirkung reversibel ist und zumeist das Frakturrisiko der Patient:innen fortbesteht.</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> Die Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. gibt 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, Novartis 2021, Organon 2021, Ratiopharm 2016).</li> <li>• <b>Nebenwirkungen im oberen Gastrointestinaltrakt</b> Die Prävalenz gastro-ösophagealer Vor- bzw. Begleiterkrankungen steigt zunehmend mit dem Alter (Eusebi 2018). So sind in Deutschland 25 % der 60 bis 69-jährigen von einer moderaten bis schwerwiegenden Refluxsymptomatik betroffen (Nocon 2006). Da die Einnahme von Bisphosphonaten mit Ösophagitis, Gastritis, ösophagealer und gastroduodenaler Ulzera in Verbindung gebracht wird, ist bei der Anwendung von Bisphosphonaten für diese Patientengruppe Vorsicht geboten bzw. kontraindiziert (Heumann 2019, Organon 2021).</li> <li>• <b>Nebenwirkungen</b> Bisphosphonate und Denosumab unterscheiden sich ebenfalls hinsichtlich ihres Nebenwirkungsprofils. Zum Beispiel wurde Vorhofflimmern unter Anwendung von Zoledronat häufig berichtet, bei Anwendung von Denosumab hingegen nicht (Amgen 2022a, Novartis 2021).</li> </ul>

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>
	<ul style="list-style-type: none"> <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 Alendronsäure (Kendler 2011). Dies spiegelt sich ebenfalls in der Versorgungsrealität wider, in der in einer retrospektiven Kohortenstudie die Adhärenz für Denosumab nach 3 Jahren mehr als doppelt so hoch war wie für orale Bisphosphonate (Singer 2021). Weiterhin zeigte die Studie von Fahrleitner-Pammer et al., eine konstant hohe 24 Monatspersistenz von Denosumab bei Patienten mit hohem Frakturrisiko (Fahrleitner-Pammer 2017).</li> <li>• <b>Wirksamkeitsunterschied</b> Die DVO-Leitlinie beschreibt eine unterschiedliche Therapieeffizienz von Bisphosphonaten und Denosumab in Abhängigkeit der verschiedenen Frakturlokalisationen (proximale Frakturen, Wirbelkörperfrakturen, periphere Frakturen) (DVO 2017).  Dies wird beispielsweise auch durch das kanadische CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) bestätigt, die zwischen Denosumab und Bisphosphonaten unterscheidet. So wurde im Review „<i>Bisphosphonate Drugs for the Treatment of Osteoporosis in Post-Menopausal Women</i>“ Denosumab von der Bewertung aufgrund der höheren Wirksamkeit ausgeschlossen (CADTH 2021).</li> </ul>
3 / 2 (S. 5)	<p><u>Anmerkung:</u> „Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet: (...)“</p> <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>nicht vertebrale symptomatische Frakturen (...)</i>“</li> </ul> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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“, „jegliche nicht-vertebrale Frakturen“ sowie „Major Osteoporotic Fractures“ (englische Bezeichnung ohne Übersetzung gemäß deutscher Leitlinie. Dabei werden Oberarmfrakturen, Unterarmfrakturen, klinische Wirbelkörperfrakturen und Hüftfrakturen zusammengefasst).</li> </ol>

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>Begründung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Generell sollte der gesamte Evidenzkörper Berücksichtigung finden, um auch Effekte aufzuzeigen und zu berücksichtigen, 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 Endpunkt einer Vielzahl von klinischen Studien. So beschreibt die Leitlinie des 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 vertebrealen Frakturen ein erhöhtes Gesamt-Mortalitätsrisiko besitzen (Trone 2017).</li> <li>○ Eine weitere Studie bestätigte den Zusammenhang zwischen morphometrischen vertebrealen Frakturen und einem erhöhten Risiko für spätere vertebrale und nicht-vertebrale Frakturen (Black et al. 1999).</li> </ul> </li> </ul> <p>2. Die Knochenmineraldichte sollte als Endpunkt eingeschlossen werden.</p> <p><u>Begründung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Generell kann unter Berücksichtigung der Knochenmineraldichte 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 der Knochenmineraldichte und dem Frakturrisiko (Bouxsein 2019, Cosman 2017, Ferrari 2019, Kopperdahl 2014).</li> <li>• Auch in der vorliegenden Analyse wird die Knochenmineraldichte als wichtiger Einflussfaktor aufgenommen, da dieser als Effektmodifikator berücksichtigt wurde.</li> <li>• Gerade für die Darstellung des Krankheitsverlaufs ist die Knochenmineraldichte als Endpunkt ein wichtiger Parameter für den Wechsel zu einer neuen Therapielinie.</li> </ul>
3 / 6 (S. 6)	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p><i>„Das Vorliegen von Angaben zu den 4 Faktoren Alter, T-Wert, Body-Mass-Index (BMI) (bzw. Größe und Gewicht) und bereits bestehende Frakturen wurde als Mindestanforderung an die vorliegenden Informationen in den Studien festgelegt, um das Frakturrisiko und die Ähnlichkeit der Studien</i></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>
	<p><i>hinsichtlich des Frakturrisikos der Patientinnen hinreichend sicher einschätzen zu können.“</i></p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u>  Aufgrund der vorgeschlagenen Änderung auch Männer mit in die Bewertung einzubeziehen, sollte das Geschlecht als möglicher Effektmodifikator aufgenommen und berücksichtigt werden (siehe Anmerkung zu Kapitel 3, Abschnitt 1 in der Stellungnahme).</p> <p><u>Begründung:</u>  Siehe Anmerkung zu Kapitel 3, Abschnitt 1 in der Stellungnahme.</p>
4 / 1 (S. 7)	<p><u>Anmerkung:</u>  <i>„Die letzte Suche in bibliografischen Datenbanken fand am 04.12.2019 und in Studienregistern am 08.01.2020 statt.“</i></p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u>  Die Suche in bibliografischen Datenbanken sowie Studienregistern sollte aktualisiert werden.</p> <p><u>Begründung:</u>  Das IQWiG nennt keine Gründe, warum in der vorgelegten Nutzenbewertung ausschließlich Daten bis Dezember 2019 (für bibliografische Datenbanken) bzw. Januar 2020 (für Studienregister) herangezogen wurden. Obwohl mit diesem Einschluss Evidenz von der Nutzenbewertung unberücksichtigt bleiben könnte, leitet das IQWiG auf Basis dieser Daten Aussagen zur Beleglage des Nutzens und Schadens ab. Der Studienpool der für die Nutzenbewertung herangezogenen Daten ist daher möglicherweise unvollständig. Auch in der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wird die Wichtigkeit der Aktualität der Recherchen und damit Vollständigkeit in den Vordergrund gestellt – so sollten Recherchen nicht älter als 3 Monate mit Einreichung der Daten sein. Diese Voraussetzung sollte auch für die hier durchgeführte Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>
A3.3 / 1 (S. 81)	<p><u>Anmerkung:</u>  <i>„In der vorliegenden Datensituation besteht der Studienpool zur Untersuchung von Denosumab gegenüber Bisphosphonaten aus 3 hinsichtlich des Frakturrisikos hinreichend ähnlichen Studien mit Patientinnen mit hohem Frakturrisiko... Auch die weiteren zur Prüfung der Ähnlichkeit berücksichtigten Faktoren werden für diese Studien als hinreichend ähnlich angesehen.“</i></p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u>  Der vom IQWiG vorgelegte Studienpool ist für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet. In den Studienpool sollten ausschließlich die Studien FREEDOM und HORIZON-PFT eingehen.</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>																																
	<p><u>Begründung:</u>  Die Studie DIRECT unterscheidet sich offensichtlich von den Studien FREEDOM und HORIZON-PFT hinsichtlich der Basismedikation (vgl. Tabelle 1) sowie kritischer, potenziell effektmodifizierender Patientencharakteristika (vgl. Tabelle 2). Klinische Studien zeigen, dass die Abstammung ein wesentlicher Effektmodifikator sein kann. Da die Studie DIRECT ausschließlich asiatische Patient:innen umfasst, ist eine Vergleichbarkeit der Studienpopulation nicht gegeben. Auch liegen Unterschiede bei Patient:innen mit bestehenden Frakturen als auch bestehenden Wirbelkörperfrakturen vor. Unterschiede in der Kalzium-Basistherapie beeinflussen außerdem die Frakturhäufigkeiten und können dadurch die Ergebnisse verzerren. Der Studienpool unterscheidet sich daher maßgeblich was zu einer Verletzung der Ähnlichkeitsannahme führt.</p> <p>Tabelle 1 - Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien</p> <table border="1" data-bbox="355 813 1369 947"> <thead> <tr> <th></th> <th>FREEDOM</th> <th>DIRECT</th> <th>HORIZON-PFT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Kalzium-Basistherapie</b></td> <td>+ Kalzium <math>\geq 1</math> g/Tag</td> <td>+ Kalzium <math>\geq 600</math> mg/Tag für 24 Monate</td> <td>+ Kalzium 1.000 - 1.500 mg/Tag</td> </tr> </tbody> </table> <p>Tabelle 2 - Charakterisierung der Studienpopulation (Prüfintervention)</p> <table border="1" data-bbox="355 1048 1369 1630"> <thead> <tr> <th></th> <th>FREEDOM</th> <th>DIRECT</th> <th>HORIZON-PFT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Abstammung (%)</b></td> <td>Kaukasisch: 92,5 Schwarz: 0,8 Asiatisch: 0,4 Andere: 6,4</td> <td>asiatisch: 100</td> <td>Kaukasisch: 78,8 Schwarz: 0,4 Asiatisch: 14,5 Andere: 6,3</td> </tr> <tr> <td><b>BMI [kg / m<sup>2</sup>] MW (SD)</b></td> <td>Denosumab: 26,0 (4,1)</td> <td>Denosumab: 22,6 (2,9)</td> <td>Zoledronat: 25,1 (4,3)</td> </tr> <tr> <td><b>Patientinnen mit bestehenden Frakturen (%)</b></td> <td>53,7</td> <td>100</td> <td>62,4</td> </tr> <tr> <td><b>Patientinnen mit [ 1 / 2 / 3 / 4 / <math>\geq 5</math> ] bestehenden Frakturen<sup>a</sup> (%)</b></td> <td>1: 17,1 <math>\geq 2</math>: 6,7</td> <td>1<sup>b</sup>: 66,7 2<sup>b</sup>: 23,9 <math>\geq 3</math><sup>b</sup>: 8,1</td> <td>1<sup>b</sup>: 28,2 <math>\geq 2</math><sup>b</sup>: 34,1</td> </tr> <tr> <td><b>Patientinnen mit bestehenden Wirbelkörperfrakturen<sup>a</sup> (%)</b></td> <td>23,8</td> <td>98,7<sup>c</sup></td> <td>62,4<sup>c</sup></td> </tr> </tbody> </table> <p>a. Es handelt sich sowohl um neu aufgetretene als auch um bereits in der Vergangenheit oder neu diagnostizierte, ältere Frakturen  b. Angaben jeweils nur auf bestehende Wirbelkörperfrakturen bezogen  c. Berechnung IQWiG</p>		FREEDOM	DIRECT	HORIZON-PFT	<b>Kalzium-Basistherapie</b>	+ Kalzium $\geq 1$ g/Tag	+ Kalzium $\geq 600$ mg/Tag für 24 Monate	+ Kalzium 1.000 - 1.500 mg/Tag		FREEDOM	DIRECT	HORIZON-PFT	<b>Abstammung (%)</b>	Kaukasisch: 92,5 Schwarz: 0,8 Asiatisch: 0,4 Andere: 6,4	asiatisch: 100	Kaukasisch: 78,8 Schwarz: 0,4 Asiatisch: 14,5 Andere: 6,3	<b>BMI [kg / m<sup>2</sup>] MW (SD)</b>	Denosumab: 26,0 (4,1)	Denosumab: 22,6 (2,9)	Zoledronat: 25,1 (4,3)	<b>Patientinnen mit bestehenden Frakturen (%)</b>	53,7	100	62,4	<b>Patientinnen mit [ 1 / 2 / 3 / 4 / <math>\geq 5</math> ] bestehenden Frakturen<sup>a</sup> (%)</b>	1: 17,1 $\geq 2$ : 6,7	1 <sup>b</sup> : 66,7 2 <sup>b</sup> : 23,9 $\geq 3$ <sup>b</sup> : 8,1	1 <sup>b</sup> : 28,2 $\geq 2$ <sup>b</sup> : 34,1	<b>Patientinnen mit bestehenden Wirbelkörperfrakturen<sup>a</sup> (%)</b>	23,8	98,7 <sup>c</sup>	62,4 <sup>c</sup>
	FREEDOM	DIRECT	HORIZON-PFT																														
<b>Kalzium-Basistherapie</b>	+ Kalzium $\geq 1$ g/Tag	+ Kalzium $\geq 600$ mg/Tag für 24 Monate	+ Kalzium 1.000 - 1.500 mg/Tag																														
	FREEDOM	DIRECT	HORIZON-PFT																														
<b>Abstammung (%)</b>	Kaukasisch: 92,5 Schwarz: 0,8 Asiatisch: 0,4 Andere: 6,4	asiatisch: 100	Kaukasisch: 78,8 Schwarz: 0,4 Asiatisch: 14,5 Andere: 6,3																														
<b>BMI [kg / m<sup>2</sup>] MW (SD)</b>	Denosumab: 26,0 (4,1)	Denosumab: 22,6 (2,9)	Zoledronat: 25,1 (4,3)																														
<b>Patientinnen mit bestehenden Frakturen (%)</b>	53,7	100	62,4																														
<b>Patientinnen mit [ 1 / 2 / 3 / 4 / <math>\geq 5</math> ] bestehenden Frakturen<sup>a</sup> (%)</b>	1: 17,1 $\geq 2$ : 6,7	1 <sup>b</sup> : 66,7 2 <sup>b</sup> : 23,9 $\geq 3$ <sup>b</sup> : 8,1	1 <sup>b</sup> : 28,2 $\geq 2$ <sup>b</sup> : 34,1																														
<b>Patientinnen mit bestehenden Wirbelkörperfrakturen<sup>a</sup> (%)</b>	23,8	98,7 <sup>c</sup>	62,4 <sup>c</sup>																														

<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>
A3.3.1.1 / 1 (S. 82)	<u>Anmerkung:</u> <i>„Die Dauer der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Studienphase beträgt in allen Studien entweder 2 oder 3 Jahre.“</i>  <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauer von nur 2 Jahren sollte die Studie DIRECT aus dem Studienpool ausgeschlossen und ausschließlich die Studien FREEDOM und HORIZON-PFT eingeschlossen werden.  <u>Begründung:</u> Die Studien FREEDOM und HORIZON-PFT berichten eine Behandlungsdauer von 3 Jahren. Die Studie DIRECT berichtet hingegen nur eine Behandlungsdauer von 2 Jahren. Die hiermit eingebrachten potentiellen Verzerrungen, lassen keine Aussage zu einem gemeinsamen Effektschätzer nach Meta-Analyse von FREEDOM und DIRECT bzw. des anschließenden Vergleichs gegenüber HORIZON-PFT zu. Vor dem Hintergrund, dass die Studien unterschiedliche Behandlungsdauern vorweisen, wäre es notwendig gewesen diesen Unterschied der Studiendauern beider Studien zu untersuchen, z. B. mittels Heterogenitätsprüfungen (IQWiG 2022).
A3.3.3 / 2 (S. 124)	<u>Anmerkung:</u> <i>„Für den Vergleich von Denosumab gegenüber Zoledronat (Hauptanalyse) ergibt sich für alle Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden.“</i>  <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Insgesamt ist das Vorgehen des IQWiG nicht sachgerecht und die vom IQWiG vorgelegten Daten zur Nutzenbewertung nicht geeignet, um eine Aussage zur Beleglage des Nutzens und Schadens abzuleiten.  <u>Begründung:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eigene Berechnungen (Amgen 2022b) zeigen, dass für Denosumab unter Ausschluss der Studie DIRECT ein <b>signifikanter Überlebensvorteil gegenüber Zoledronat</b> besteht (Hazard Ratio: 0,66 (95 % Konfidenzintervall [0,44; 0,98], p=0,04). Es ist daher von einer <b>ergebnisgesteuerten Berichterstattung</b> auszugehen.</li> <li>• Weiterhin liegen sowohl klinische wie auch Real-World Studien vor, welche für die Endpunkte Knochenmineraldichte sowie Frakturen einen höheren Nutzen von Denosumab gegenüber Bisphosphonaten aufzeigen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Direkt vergleichende klinische Evidenz <ul style="list-style-type: none"> <li>– Die Behandlung mit Denosumab reduzierte die Knochenumsatzmarker und erhöhte signifikant die Knochenmineraldichte an allen gemessenen Stellen des Skeletts verglichen mit Alendronat bei postmenopausalen Frauen mit geringer Knochenmasse, die vorher keine</li> </ul> </li> </ul> </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>
	<p>Osteoporosebehandlung erhielten. Die Behandlung mit Denosumab war dabei gut verträglich (Brown 2009).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Retrospektive Studien <ul style="list-style-type: none"> <li>– Denosumab zeigte in Langzeitstudien einen kontinuierlich längeren Effekt auf den Endpunkt Veränderung der Knochenmineraldichte, während für Zoledronsäure bereits früher ein Plateau erreicht wurde (Augoulea 2017).</li> <li>– Denosumab zeigte eine signifikante Reduktion von Hüft- und nicht-vertebralen Frakturen verglichen mit Alendronat (Kim 2022).</li> </ul> </li> <li>○ Indirekte Vergleiche <ul style="list-style-type: none"> <li>– Eine Netzwerk-Metaanalyse zeigte eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos von neuen Wirbelkörperfrakturen für Denosumab im Vergleich zu Strontiumranelat, Raloxifen, Risedronat und Alendronat (Freemantle 2013).</li> </ul> </li> <li>• Weiterhin liegen Real-World Studien vor, welche eine Verbesserung der Lebensqualität unter der Behandlung mit Denosumab aufzeigen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Unter der Behandlung mit Denosumab verbesserten sich der Schmerz-VAS und EQ-5D-Utility-Score im Vergleich zum Ausgangswert nach 6 Monaten signifikant (Hayashi 2019).</li> <li>○ Die Daten zeigten, dass Denosumab bei postmenopausalen Frauen mit Wirbelkörperfrakturen die mit Rückenschmerzen verbundenen Beeinträchtigungen wirksam reduzierte und die Lebensqualität verbesserte (Moretti 2019).</li> </ul> </li> <li>• Die Analyse ist für die Nutzenbewertung nicht verwertbar, da die ggf. für diesen Vergleich nicht identifizierten weiteren relevanten Studien vom IQWiG nicht berücksichtigt wurden und somit für den Vergleich von Denosumab ein unvollständiger Studienpool zugrunde liegt.</li> <li>• Aufgrund der beschriebenen Unterschiede in der Basisedikation, der Patientencharakteristika und der Studiendauer ist eine gemeinsame Effektschätzung der Studien FREEDOM und DIRECT sowie ein Vergleich gegenüber der Studie HORIZON-PFT nicht adäquat.</li> </ul>

(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. Amgen 2022a. Fachinformation Prolia® 60 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/012272>, abgerufen am: 08.06.2022.
2. Amgen 2022b. Berechnungen zum indirekten Vergleich Denosumab vs. Zoledronat. Data on file.
3. Augoulea, A., Tsakonas, E., Triantafyllopoulos, I., Rizos, D., Armeni, E., Tsoltos, N., Tournis, S., Delgeorgiou, E., Antoniou, A. und Lambrinouadaki, I. 2017. Comparative effects of denosumab or bisphosphonate treatment on bone mineral density and calcium metabolism in postmenopausal women. *Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions* 17(1): 444-449.
4. Black, D., Arden, N., Palermo, L., Pearson, J. und Cummings, S. 1999. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *The Journal of Bone and Mineral Research* 14(5): 821-828.
5. Bone, H. G., Wagman, R. B., Brandi, M. L., Brown, J. P., Chapurlat, R., Cummings, S. R., Czerwinski, E., Fahrleitner-Pammer, A., Kendler, D. L., Lippuner, K., Reginster, J. Y., Roux, C., Malouf, J., Bradley, M. N., Daizadeh, N. S., Wang, A., Dakin, P., Panacciuoli, N., Dempster, D. W. und 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. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 5(7): 513-523.
6. Bouxsein, M. L., Eastell, R., Lui, L.-Y., Wu, L. A., de Papp, A. E., Grauer, A., Marin, F., Cauley, J. A., Bauer, D. C. und Black, D. M. 2019. Change in Bone Density and Reduction in Fracture Risk: A Meta-Regression of Published Trials. *The Journal of Bone and Mineral Research* 34(4): 632-642.
7. Brown, J. P., Prince, R. L., Deal, C., Recker, R. R., Kiel, D. P., de Gregorio, L. H., Hadji, P., Hofbauer, L. C., Alvaro-Garcia, J. M., Wang, H., Austin, M., Wagman, R. B., Newmark, R., Libanati, C., San Martin, J. und Bone, H. G. 2009. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *The Journal of Bone and Mineral Research* 24(1): 153-161.
8. Canada's Drug and Health Technology Agency (CADTH) 2021. CADTH Health Technology Review - Bisphosphonate Drugs for the Treatment of Osteoporosis in Post-Menopausal Women. Verfügbar unter: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/hta-he/he0023\\_drugs-for-osteoporosis-final.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/hta-he/he0023_drugs-for-osteoporosis-final.pdf), abgerufen am: 23.06.2022.
9. Cosman, F., Hattersley, G., Hu, M.-Y., Williams, G. C., Fitzpatrick, L. A. und Black, D. M. 2017. Effects of Abaloparatide-SC on Fractures and Bone Mineral Density in Subgroups of Postmenopausal Women With Osteoporosis and Varying Baseline Risk Factors. *The Journal of Bone and Mineral Research* 32(1): 17-23.
10. Dachverband Osteologie e.V. (DVO) 2017. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der OSTEOPOROSE bei postmenopausalen Frauen und bei Männern - Leitlinie des Dachverbandes der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen

Gesellschaft e.v. 2017 Verfügbar unter: [https://www.dv-osteologie.org/uploads/Leitlinie%202017/Finale%20Version%20Leitlinie%20Osteoporose%202017\\_end.pdf](https://www.dv-osteologie.org/uploads/Leitlinie%202017/Finale%20Version%20Leitlinie%20Osteoporose%202017_end.pdf), abgerufen am: 09.06.2022.

11. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) 2019. Versorgung von Patienten mit chronischer nicht-dialysepflichtiger Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis. Verfügbar unter: [https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/053-048\\_Versorgung%20von%20Patienten%20mit%20nicht-dialysepflichtiger%20Niereninsuffizienz%20in%20der%20Hausarztpraxis/053-048l\\_Versorgung%20von%20Patienten%20mit%20nicht-dialysepflichtiger%20Niereninsuffizienz%20in%20der%20Hausarztpraxis\\_redakt\\_29-01-2021.pdf](https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/053-048_Versorgung%20von%20Patienten%20mit%20nicht-dialysepflichtiger%20Niereninsuffizienz%20in%20der%20Hausarztpraxis/053-048l_Versorgung%20von%20Patienten%20mit%20nicht-dialysepflichtiger%20Niereninsuffizienz%20in%20der%20Hausarztpraxis_redakt_29-01-2021.pdf), abgerufen am: 09.06.2022.
12. EUnetHTA 2019. Screening for Osteoporosis in the general population. Verfügbar unter: [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), abgerufen am: 09.06.2022.
13. European Medicines Agency (EMA) 2019a. Forsteo: Summary of product characteristics. Verfügbar unter: [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), abgerufen am: 09.06.2022.
14. European Medicines Agency (EMA) 2019b. Prolia: Summary of Product Characteristics. Verfügbar unter: [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), abgerufen am: 09.06.2022.
15. Eusebi, L. H., Ratnakumaran, R., Yuan, Y., Solaymani-Dodaran, M., Bazzoli, F. und Ford, A. C. 2018. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut* 67(3): 430-440.
16. Fahrleitner-Pammer, A., Papaioannou, N., Gielen, E., Feudjo Tepie, M., Toffis, C., Frieling, I., Geusens, P., Makras, P., Boschitsch, E., Callens, J., Anastasilakis, A. D., Niedhart, C., Resch, H., Kalouche-Khalil, L. und 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. *Archives of Osteoporosis* 12(1): 58.
17. Ferrari, S., Libanati, C., Lin, C. J. F., Brown, J. P., Cosman, F., Czerwinski, E., de Gregorio, L. H., Malouf-Sierra, J., Reginster, J.-Y., Wang, A., Wagman, R. B. und Lewiecki, E. M. 2019. Relationship Between Bone Mineral Density T-Score and Nonvertebral Fracture Risk Over 10 Years of Denosumab Treatment. *The Journal of Bone and Mineral Research* 34(6): 1033-1040.
18. Freemantle, N., Cooper, C., Diez-Perez, A., Gitlin, M., Radcliffe, H., Shepherd, S. und Roux, C. 2013. Results of indirect and mixed treatment comparison of fracture efficacy for osteoporosis treatments: a meta-analysis. *Osteoporosis International* 24(1): 209-217.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL): Osteodensitometrie bei Osteoporose. Verfügbar unter: [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), abgerufen am: 09.06.2022.
20. Gregson, C. L., Armstrong, D. J., Bowden, J., Cooper, C., Edwards, J., Gittoes, N. J. L., Harvey, N., Kanis, J., Leyland, S., Low, R., McCloskey, E., Moss, K., Parker, J., Z., P., Poole, K., Reid, D. M., Stone, M., Thomson, J., Vine, N. und Compston, J. 2022.

- UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. Archives of Osteoporosis 17(1): 58.
21. Hadji, P., Bartsch, R., Sorio-Vilela, F., Esterberg, E., Candrilli, S. und Beier, D. 2022. POSB196 Epidemiology of Osteoporosis: Risk Factor Distribution, Osteoporosis Prevalence and Treatment Gap in the General Population  $\geq 50$  Years of Age in Germany. Value in Health 25(S1): 132.
  22. Hayashi, S., Fukuda, K., Maeda, T., Chinzei, N., Kihara, S., Miura, Y., Sakai, Y., Hashimoto, S., Matsumoto, T., Takayama, K., Niikura, T. und Kuroda, R. 2019. Denosumab Treatment Improved Health-Related Quality of Life in Osteoporosis: A Prospective Cohort Study. JBMR PLUS 3(7): e10191.
  23. Heumann 2017a. Fachinformation Alendronsäure Heumann plus Colecalciferol 70 mg/2800 I.E. Tabletten. Verfügbar unter: [https://www.heumann.de/fileadmin/user\\_upload/produkte/infos/Fachinformation-Alendronsaeure-Heumann-plus-Colecalciferol-70-mg-2800-I.E.-Tabletten.pdf](https://www.heumann.de/fileadmin/user_upload/produkte/infos/Fachinformation-Alendronsaeure-Heumann-plus-Colecalciferol-70-mg-2800-I.E.-Tabletten.pdf), abgerufen am: 09.06.2022.
  24. Heumann 2017b. Fachinformation Alendronsäure Heumann plus Colecalciferol 70 mg/5600 I.E. Tabletten. Verfügbar unter: [https://www.heumann.de/fileadmin/user\\_upload/produkte/infos/Fachinformation-Alendronsaeure-Heumann-plus-Colecalciferol-70-mg-5600-I.E.-Tabletten.pdf](https://www.heumann.de/fileadmin/user_upload/produkte/infos/Fachinformation-Alendronsaeure-Heumann-plus-Colecalciferol-70-mg-5600-I.E.-Tabletten.pdf), abgerufen am: 17.06.2022.
  25. Heumann 2019. Fachinformation Risedronat Heumann 35 mg Filmtabletten. Verfügbar unter: [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), abgerufen am: 09.06.2022.
  26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2018. Leitliniensynopse für ein DMP Osteoporose. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/versorgung/v17-02-leitliniensynopse-zum-dmp-osteoporose-rapid-report.7868.html>, abgerufen am: 09.06.2022.
  27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2022. Allgemeine Methoden - Version 6.1 vom 24.01.2022. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>, abgerufen am: 15.06.2022.
  28. International Osteoporosis Foundation (IOF) 2019. Ruinierte Knochen, ruiniertes Leben: Ein strategischer Plan zur Lösung der Fragilitätsfrakturkrise in Deutschland. Verfügbar unter: [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), abgerufen am: 08.06.2022.
  29. Kanis, J. A., Harvey, N. C., 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, J. K., Liu, E., Messina, D., Mkinsi, O., Pinto, D., Prieto-Alhambra, D., Saag, K., Xia, W., Zakraoui, L. und Reginster, J. 2020. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. Osteoporosis International 31(1): 1-12.
  30. Kendler, D. L., McClung, M. R., Freemantle, N., Lilliestol, M., Moffett, A. H., Borenstein, J., Satram-Hoang, S., Yang, Y. C., Kaur, P., Macarios, D. und Siddhanti, S. 2011. Adherence, preference, and satisfaction of postmenopausal women taking denosumab or alendronate. Osteoporosis International 22(6): 1725-1735.

31. Kim, M., Mcgrath, L., Pritchard, D., Samai, P., Lin, T., Stad, R., Spangler, L., McDermott, M., Bradbury, B. und Brookhart, M. 2022. P612: Comparative Effectiveness of Osteoporosis (OP) Therapies among a Population of Postmenopausal (PM) Women in the United States (U.S.). World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases - Virtual Congress March 24-26, 2022: 409-410.
32. Kopperdahl, D. L., Aspelund, T., Hoffmann, P. F., Sigurdsson, S., Siggerisdottir, K., Harris, T. B., Gudnason, V. und Keaveny, T. M. 2014. Assessment of incident spine and hip fractures in women and men using finite element analysis of CT scans. The Journal of Bone and Mineral Research 29(3): 570-580.
33. Lilly 2020. Fachinformation FORSTEO® 20 Mikrogramm/80 Mikroliter, Injektionslösung im Fertipen. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/005176>, abgerufen am: 09.06.2022.
34. Moretti, A., de Sire, A., Curci, C., Toro, G., Gimigliano, F. und Iolascon, G. 2019. Effectiveness of denosumab on back pain-related disability and quality-of-life in patients with vertebral fragility fractures. Current Medical Research and Opinion 35(1): 151-155.
35. National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) 2021. Clinical Guideline for the Prevention and Treatment of Osteoporosis. Verfügbar unter: <https://www.nogg.org.uk/full-guideline>, abgerufen am: 09.06.2022.
36. Niedhardt, C., Preising, A. und Eichhorn, C. 2013. Signifikante Reduktion von Krankenhauseinweisungen aufgrund osteoporoseassoziiierter Frakturen durch intensivierete multimodale Therapie – Ergebnisse der Integrierten Versorgung Osteoporose Nordrhein. Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie 151(1): 20-24.
37. Nocon, M., Keil, T. und Willich, S. N. 2006. Prevalence and sociodemographics of reflux symptoms in Germany--results from a national survey. Alimentary Pharmacology and Therapeutics 23(11): 1601-1605.
38. Novartis 2021. Fachinformation Aclasta® 5 mg Infusionslösung. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/008882>, abgerufen am: 09.06.2022.
39. Organon 2021. Fachinformation FOSAMAX® einmal wöchentlich 70 mg Tabletten. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/000018>, abgerufen am: 09.06.2022.
40. Ratiopharm 2016. Fachinformation Ibandronsäure ratiopharm® 50 mg Filmtabletten. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/013004>, abgerufen am: 09.06.2022.
41. Simpson, E., Martyn-St, J., Hamilton, J., Wong, R., Gittoes, N., Selby, P. und 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 130: 115081.
42. Singer, A. J., Liu, J., Yan, H., Stad, R. K., Gandra, S. R. und Yehoshua, A. 2021. Treatment patterns and long-term persistence with osteoporosistherapies in women with Medicare fee-for-service (FFS) coverage. Osteoporosis International 32(12): 2473-2484.
43. Svedbom, A., Hadji, P., Hernlund, E., Thoren, R., McCloskey, E., Stad, R. und 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. Osteoporosis International 30(9): 1745-1754.

44. Trone, D. W., Kritz-Silverstein, D., von Mühlen, D. G., Wingard, D. L. und Barrett-Connor, E. 2007. Is Radiographic Vertebral Fracture a Risk Factor for Mortality? *American Journal of Epidemiology* 166(10): 1191-1197.
45. Yusuf, A. A., Cummings, S. R., Watts, N. B., Feudjo, M. T., Sprafka, J. M., Zhou, J., Guo, H., Balasubramanian, A. und Cooper, C. 2018. Real-world effectiveness of osteoporosis therapies for fracture reduction in post-menopausal women. *Archives of Osteoporosis* 13(1): 33.

## **A.1.2 – Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie e. V. (DGE)**

### **Autorinnen und Autoren**

- Scharla, Stephan

Von: [REDACTED]  
An: [REDACTED]  
Cc: [REDACTED]  
Betreff: QWiG-Auftrag A19-10 Vorbericht "Bisphosphonate, Teriparatid und Denosumab zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose"  
Datum: Montag, 4. Juli 2022 23:14:42

---

Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie:

Die Aussage des Berichts ist wie folgt:

- 1) Teriparatid hat gegenüber Risedronat/Bisphosphonaten einen höheren Nutzen für den Endpunkt symptomatische Wirbelfrakturen
- 2) Denosumab hat gegenüber dem Bisphosphonat Zoledronat keinen höheren Nutzen und keinen höheren Schaden.

Insgesamt ist die Datenlage für den Vergleich der Therapien schwach.

Die Schlussfolgerungen des Berichtes erscheinen methodisch korrekt.

Folgende Limitationen liegen jedoch aus klinischer Sicht vor:

Studien nach dem Zeitpunkt 2020 wurden nicht berücksichtigt.

Der Zusatznutzen für bestimmte Patientengruppen wird nicht berücksichtigt: z.B. Patienten mit Niereninsuffizienz, für die eine Kontraindikation für Bisphosphonate bzw. Zoledronat besteht, die aber mit Denosumab behandelt werden können.

Das neue Medikament Romosozumab wird nicht berücksichtigt.

Mit freundlichen Grüßen

Stephan Scharla (Sprecher der Sektion Knochen- und Mineralstoffwechsel der DGE)

PD Dr. med. habil. Stephan Scharla

[REDACTED]

Fon [REDACTED]  
Fax [REDACTED]

**A.1.3 – Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie e. V. (DGOU),  
Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie e. V.  
(DGOOC)**

**Autorinnen und Autoren**

- Böcker, Wolfgang
- Maus, Uwe
- Niedhart, Christopher

## Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: A19-10

**Titel: Bisphosphonate, 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>
Maus, Uwe, Prof. Dr.
Niedhart, Christopher, Prof. Dr.
Böcker, Wolfgang, Prof. Dr.
<b>Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt</b> (bitte ankreuzen)
<input checked="" type="checkbox"/> <b>im Namen folgender Institution / Organisation: Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU), Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC)</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.***

Der vorliegende Vorbericht bzw. die vorläufige Nutzenbewertung des IQWiG zu dem Thema „Bisphosphonate, Teriparatid und Denosumab zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose“ setzt sich ausführlich, klar gegliedert und nachvollziehbar mit dem o.g. Thema auseinander. Auf der Basis einer ausführlichen Literaturrecherche wurde versucht mittels Netzwerk-Metanalysen eine Nutzenbewertung von Bisphosphonaten, Teriparatid und Denosumab im Vergleich untereinander durchzuführen. Die Nutzenbewertung bezog sich dabei auf die Zielpopulation von postmenopausalen Frauen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte. Zusätzlich wurde der Nutzen hinsichtlich der Reduktion von osteoporosebedingten Frakturen bewertet.

Generell muss bei dieser Betrachtungsweise berücksichtigt werden, dass die zur Zulassung der Medikamente benötigten Studien als primären Endpunkt die Verhinderungen von Frakturen wählen, da diese von den Zulassungsbehörden gefordert werden. Allenfalls als sekundäre Endpunkte werden die seitens des IQWiG geforderten patientenrelevanten Endpunkte berücksichtigt, auch wenn dies sinnvoll wäre. Die Folge dieses Vorgehens ist jedoch eine nicht adäquate Datenlage hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte, was wiederum die Vergleichbarkeit und die Qualität der Ergebnisse beeinflusst.

Allerdings stellt auch die Verhinderung von Frakturen durch die Verhinderung von Schmerzen und Einschränkungen der Lebensqualität einen patienten-relevanten Endpunkt dar.

Die Methode der Netzwerk-Metaanalyse erscheint vor diesem Hintergrund, insbesondere auch aufgrund der unterschiedlichen Angaben in den verschiedenen Studien zu patientenrelevanten Ergebnissen und vor allem auch der eingeschränkten Verfügbarkeit eines Komparators nur eingeschränkt geeignet zu sein, um allgemeine Aussagen über die Wirksamkeit der verschiedenen Medikamente untereinander zu treffen.

Als Konsequenz ergibt sich, dass für den Vergleich von Denosumab gegenüber Bisphosphonaten letztlich nur der Vergleich von Denosumab gegenüber Zoledronat möglich ist. In der Formulierung des Vorberichtes sollte dies stärker berücksichtigt werden, da an verschiedenen Stellen diese wesentliche Aussage nicht deutlich wird.

Hervorzuheben ist die Feststellung des IQWiG, dass Teriparatid gegenüber Risedronat einen höheren Nutzen hat, was auch in den Empfehlungen des DVO zu dem Thema berücksichtigt ist.

(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>
Kernaussage, iV.	<u>Anmerkung:</u> Vergleich Denosumab vs. Bisphosphonate Es wird der Eindruck erweckt, als würden Vergleiche von Denosumab mit allen Bisphosphonaten durchgeführt, was aber methodisch bedingt nicht möglich war. Eine Aussage über die Wirksamkeit gegenüber oralen Bisphosphonaten kann aufgrund der Daten nicht getroffen werden.  <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Vergleich Denosumab vs. Intravenöse Bisphosphonate.
Kernaussage, V	<u>Anmerkung:</u> Vergleich Denosumab gegenüber Bisphosphonaten (s.o.)  <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Vergleich Denosumab vs. Zoledronat bzw. intravenöse Bisphosphonate
Frakturrisiko nach Therapieindikation, Seite 2	<u>Anmerkung:</u> ....ab einer BMD<-2, unter besonderen Umständen auch >-2.....  <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Bitte Einheit angeben. Vermutlich T-Wert
Kapitel 4.1, Seite 7	Die Autoren stellen hier eine Verzerrung durch Publikationsbias dar, ohne diese weiter zu erläutern. Klinisch ist Risedronat ein relevanter Wirkstoff, der bei der Betrachtung der Wirksamkeit von Bisphosphonaten berücksichtigt werden sollte. Der Ausschluss von Risedronat ist eher der Methodik geschuldet und sollte daher ggfs. überprüft werden. Eine genauere Erläuterung aus welchem Grund ein Publikationsbias angenommen wird, sollte ergänzt werden. Die Betrachtung der eingeschlossenen Studien zeigt, dass relevante Studien zu den oralen Bisphosphonaten Alendronsäure, Risedronat und Ibandronsäure nicht berücksichtigt wurden, für eine Zulassung der Medikation jedoch scheinbar ausreichend waren. Daher sollte die Methodik, auch hinsichtlich der Einschlusskriterien, überprüft werden.
Kapitel 4.1, Seite 8	Die Autoren führen aus, dass aufgrund der Datensituation kein vollständiges Netzwerk gebildet werden konnte. Diese Feststellung sollte noch klarer herausgestellt werden, da es die Aussage der Nutzenbewertung entsprechend reduziert.

<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 4.2.1, Seite 13	In Absatz 3 gehen die Autoren auf die verschiedenen Studienpopulationen hinsichtlich der vorhandenen Vorfrakturen ein. Dabei wird deutlich, dass das Ausgangsrisiko zwischen den verschiedenen Studien, gemessen anhand der Vorfrakturen, sehr heterogen ist und die Kategorisierung der Studien in mittleres oder hohes Risiko die Studienergebnisse nur unzureichend abbildet. Daher sollte insbesondere auch beim Vergleich der DIRECT mit HORIZON-PFT berücksichtigt werden, dass der Anteil der Vorfrakturen sehr unterschiedlich war.
Kapitel 4.2.4, Seite 19/20	In dem Vorbericht wird aufgrund der Methodik und der gefundenen Datenlage auf die Ergebnisse von Denosumab vs. Zoledronat eingegangen. Auf die Problematik der Einschlusskriterien wurde bereits an anderer Stelle eingegangen. Zum anderen führt die Methodik zu einer verzerrten Darstellung der Evidenzlage. In einer 2016 publizierten Studien konnten Miller et al. (1) die Ergebnisse von Denosumab vs. Zoledronat bei postmenopausalen Frauen zeigen, welche mit oralen Bisphosphonaten vorbehandelt wurden. In dieser Studie konnte nachgewiesen werden, dass Denosumab zu einer signifikant höheren Knochendichte führt als Zoledronat. Der primäre Endpunkt der Studien war die Veränderung der BMD und nicht die Frakturrisiko. Die Änderung der BMD ist allerdings, anders als in dem Vorbericht dargestellt, sehr wohl eine Aussage auf die zu erwartende Senkung des Frakturrisikos zu (2).
Kapitel 5, Seite 38, Absatz 2	Dieser Absatz sollte deutlicher herausgestellt werden. Die gewählte Methodik lässt einen Vergleich der verschiedenen Wirkstoffe aufgrund der vorliegenden Daten nicht zu, sodass eine allgemeine Aussage zu den Wirkstoffen nicht möglich ist. Insbesondere erscheint eine Gleichsetzung aller Bisphosphonate aufgrund der vorliegenden Ergebnisse nicht gegeben.
Kapitel 6, Seite 39	Darstellung bereits weiter oben. Hier wird eine deutlichere Darstellung der eingeschränkten Beurteilbarkeit empfohlen.

(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. Miller PD et al. Denosumab or Zoledronic Acid in postmenopausal women with osteoporosis previously treated with oral bisphosphonates. J Clin Endocrinol Metab 2016; 101(8): 3163-70
2. Bouxsein ML et al. Change in Bone Density and Reduction in Fracture Risk: A meta-Regression of Published Trails. J Bone Miner Res. 2019; 34(4): 632-642.

**A.1.4 – Kommission Osteologie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie e. V.  
(DGRh)**

**Autorinnen und Autoren**

- Bühring, Björn
- Buttgereit, Frank
- Klemm, Phillip
- Lange, Uwe
- Oelzner, Peter
- Pfeil, Alexander

## Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: A19-10

**Titel: Bisphosphonate, 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>
apl. Prof. Dr. Peter Oelzner
Dr. Björn Bühring
Prof. Dr. Frank Buttgereit
Prof. Dr. Uwe Lange
PD Dr. Alexander Pfeil
Dr. Phillip Klemm
<b>Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt</b> (bitte ankreuzen)
<input checked="" type="checkbox"/> <b>im Namen folgender Institution / Organisation: Kommission Osteologie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)</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 IQWiG hat ein sehr umfangreiches und gründliches Gutachten zur Nutzenbewertung von Bisphosphonaten, Denosumab und Teriparatid in der Behandlung der postmenopausalen Osteoporose vorgelegt.

Es wurde der Einfluss obengenannter Substanzen bzw. Substanzgruppen auf folgende Patienten-bezogene Endpunkte im Sinne einer Nutzen-Risiko-Analyse untersucht: Gesamtmortalität, Frakturen, Frakturen im Bereich der Hüfte, distale Radiusfrakturen, symptomatische Wirbelkörperfrakturen, nicht vertebrale symptomatische Frakturen, Schmerzen, Funktionseinschränkung, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs), Osteonekrosen des Kiefers (ONJs), symptomatische atypische Femurfrakturen (AFFs), des Gastrointestinaltrakts. Die Analyse erfolgte durch Netzwerk-Metaanalysen.

RCTs welche in die Analyse einbezogen wurden, mussten eine Mindestdauer von 2 Jahren haben. Da es sich bei der Nutzen-Risiko-Analyse in der überwiegenden Mehrzahl um indirekte Vergleiche von Substanzen bzw. Substanzgruppen handelte, sollte als zentraler Faktor für die Ähnlichkeits-Annahme das Frakturrisiko eingeschätzt werden. Um das Frakturrisiko ausreichend einschätzen zu können, wurden folgende Mindestanforderungen an die in die Analyse einzubeziehenden RCTs gestellt: Angabe von Alter, T Score, BMI (bzw. Größe und Gewicht), prävalenten Frakturen.

Auf Basis der meist indirekten Vergleiche zwischen Substanzen bzw. Substanzgruppen im Hinblick auf die oben genannten Endpunkte wurde eine Bewertung wie folgt vorgenommen: Beleg (höchste Aussagesicherheit), Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit). Falls sich wegen fehlender Daten oder weil die Daten keine der 3 übrigen Aussagen (Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt) treffen ließen, erfolgte die Aussage: „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“.

Im Rahmen des Auswahlverfahrens der RCTs für die Netzwerk-Metaanalysen blieben letztlich 11 von ursprünglich 37 gesichteten RCTs übrig. Aufgrund unvollständiger Datenübermittlung wurde die überwiegende Mehrzahl der Studien, in denen Risedronat gegen Placebo verglichen wurde, nicht in die Nutzenbewertung aufgenommen. Da eine Verzerrung durch Publikationsbias für die Intervention Risedronat wahrscheinlich erschien, wurde für die Intervention Risedronat kein Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt für einen Nutzen bzw. Schaden abgeleitet. Die VERO-Studie, in der Risedronat mit Teriparatid verglichen wird, wurde dagegen in die Netzwerk- Metaanalysen aufgenommen.

Die Nutzenbewertung des IQWiG kommt u.a. zu folgenden wesentlichen Schlußfolgerungen:

- Für den Vergleich von Denosumab mit Bisphosphonaten können Aussagen zur Beleglage einzig für den Vergleich von Denosumab mit Zoledronat auf Basis von Studien mit Patientinnen mit hohem Frakturrisiko getroffen werden.
- In der Gesamtabwägung von Nutzen und Schaden ergab sich endpunktübergreifend kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen bzw. Schaden einer Behandlung mit Denosumab im Vergleich zu Zoledronat.
- Für den Endpunkt symptomatische Wirbelkörperfrakturen ergab sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen von Teriparatid gegenüber Risedronat bei schwerer Osteoporose.

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

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

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

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

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>
3. Methoden	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Da die Verhinderung von Frakturen das Hauptziel bei der Behandlung von Patienten mit Osteoporose ist, sind die meisten für die Nutzenbewertung gewählten Endpunkte adäquat. Im Hinblick auf Schmerzen, Funktionseinschränkung und gesundheitsbezogene Lebensqualität ist anzumerken, dass diese Endpunkte bei im typischen Fall älteren, multimorbiden Patienten mit Osteoporose durch viele von der Osteoporose unabhängige Faktoren (degenerative Wirbelsäulen- und Gelenkleiden, chronische Schmerzsyndrome und multiple weitere Komorbiditäten) wesentlich mitbestimmt werden. Der zu erwartende Einfluss einer definierten medikamentösen Intervention zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose auf diese Endpunkte ist daher von vornherein als relativ gering einzuschätzen. Entsprechend ergab sich auch in den aufgeführten Vergleichen der Interventionen fast durchgängig eine ungenügende Datenlage.</p>
4.1 Abb. 1; S. 9	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Abbildung 1 auf Seite 9 zeigt eindrücklich, dass die Nutzenbewertung mit Ausnahme der VERO-Studie (Vergleich Teriparatid vs. Risedronat bei Patientinnen mit schwerer postmenopausaler Osteoporose) und von 2 Studien, welche Alendronat mit Ibandronat verglichen (deren Aussagekraft jedoch durch relativ geringe Fallzahlen als eingeschränkt betrachtet wird) im Wesentlichen auf indirekten Vergleichen beruht. Dieser Mangel an Head-to-Head-Studien schränkt die Aussagekraft der Nutzenbewertung erwartungsgemäß ein. Gerade aus diesem Grunde sollten Head-to-Head-Studien zu Romosozumab in die Nutzenbewertung mit aufgenommen werden. Des Weiteren wird die Aussagekraft der Nutzenbewertung dadurch eingeschränkt, daß offenbar kein aussagefähiger indirekter Vergleich der Endpunkte zwischen den oralen Bisphosphonaten Alendronat und Risedronat einerseits sowie den parenteral</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>
	applizierten antiresorptiven Substanzen Zoledronat und Denosumab andererseits durchgeführt werden konnte. In diesem Zusammenhang sollte noch klarer dargestellt werden, weshalb ein derartiger indirekter Vergleich nicht durchgeführt werden konnte und sich die Nutzen- bzw. Risiko-Analyse letztlich auf den Vergleich von Zoledronat und Denosumab beschränkt
2 Fragestellung/3 Methoden	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Zum Zeitpunkt der Beauftragung durch den G-BA standen, wie aufgeführt, für die Behandlung der postmenopausalen Osteoporose verschiedene Bisphosphonate sowie Denosumab und Teriparatid zur Verfügung. Zwischenzeitlich ist allerdings Romosozumab (Anti-Sklerostin-Antikörper) für die Behandlung der postmenopausalen Osteoporose zugelassen. Für Romosozumab liegt ein direkter Vergleich mit Alendronat im Rahmen eines RCT vor, für welchen Patientinnen mit schwerer postmenopausaler Osteoporose und einer der VERO-Studie entsprechenden Zahl prävalenter vertebraler Frakturen rekrutiert wurden (1). Da Romosozumab explizit für die Behandlung der postmenopausalen Osteoporose zugelassen wurde, sollten die Head-to-Head-Studie Alendronat vs. Romosozumab (1) und die Placebo-kontrollierte Romosozumab-Studie, in der in beiden Armen eine antiresorptive Therapie mit Denosumab angeschlossen wurde (2), unbedingt in die Nutzenbewertung einfließen. Die in der Nutzenbewertung des IQWiG angegebenen Mindestanforderungen für den Einschluss in die Analyse sind in der beiden aufgeführten RTCs gegeben(1, 2). Ebenso liegen Daten zu den meisten in die Analyse einbezogenen Endpunkten vor (1, 2).</p>
A 3.3. – A 3.5.	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Im Rahmen der Nutzenbewertung (Denosumab vs. Zoledronat; Risedronat vs. Teriparatid; Bisphosphonate untereinander bzw. Alendronat vs. Ibandronat) wird in den entsprechenden Kapiteln systematisch auf den Vergleich der Endpunkte der Nutzenanalyse eingegangen. Es wird systematisch dargestellt, für welche Endpunkte sich Unterschiede in der Bewertung zwischen den Substanzen ergeben, für welche Endpunkte sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden ergibt und für welche Endpunkte keine ausreichenden Daten zur Bewertung vorliegen.</p> <p>Die entsprechende Bewertung ist sehr übersichtlich dargestellt. Allerdings ergeben sich aus unserer Sicht einige Diskussions- bzw. Kritikpunkte.</p> <p>Die faktische Gleichsetzung von nicht festgestellten Unterschieden mit unzureichender Datenlage, welche für beide Situationen zur gleichen Bewertung</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>(kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden) führt, ist sicherlich etwas kritisch zu sehen.</p> <p>Es bestehen teilweise Diskrepanzen gegenüber Einschätzungen der DVO-Leitlinie zur Evidenz der Reduktion spezifischer Frakturen. So liegt nach der Einschätzung der Leitlinie z.B. für Alendronat ein Evidenzlevel A für die Reduktion von Wirbelkörperfrakturen, peripheren Frakturen und proximalen Femurfrakturen vor, während für Ibandronat von einem Evidenzlevel A nur für Wirbelkörperfrakturen und einem Evidenzlevel B für periphere Frakturen ausgegangen wird. Für die Reduktion proximaler Femurfrakturen gibt es nach Leitlinie keine ausreichende Evidenz unter Ibandronat. Im Widerspruch zu den Ergebnissen der Analysen welche zur Erstellung der Leitlinie führten, ist in der Nutzenbewertung des IQWiG bezüglich Hüftfrakturen kein Anhaltspunkt für Unterschiede im Nutzen zwischen Alendronat und Ibandronat angegeben. Es besteht hier somit keine Konformität zwischen der aktuellen DVO-Leitlinie und der aktuell vorgelegten Nutzenbewertung des IQWiG.</p> <p>Der Vergleich von Kieferosteonekrosen und symptomatischen atypischen Femurfrakturen zwischen Teriparatid und Risedronat ist insofern nicht sinnvoll, da unter Teriparatid keine Osteonekrosen oder atypische Femurfrakturen als Nebenwirkungen beschrieben sind. Sowohl bei der Osteonekrose als auch bei der atypischen Femurfraktur handelt es sich zwar um seltene, jedoch schwerwiegende Nebenwirkungen. Insofern ist die Einschätzung eines fehlenden Nachteils unter dem Bisphosphonat Risedronat gegenüber Teriparatid aus unserer Sicht hier nicht nachvollziehbar.</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. Saag KG, Petersen J, Brandi M et al. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2017;377(15): 1417-1427.
2. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD et al. Romosozumab treatment in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2016;375:1532-1543.

**A.1.5 – DVO Dachverband Osteologie e. V.**

**Autorinnen und Autoren**

- Kurth, Andreas

## Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: A19-10

**Titel: Bisphosphonate, 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. Andreas Kurth
<b>Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt</b> (bitte ankreuzen)
<input checked="" type="checkbox"/> <b>im Namen folgender Institution / Organisation:</b>
Dachverband Osteologie e.V.
<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>
<p>Vom Dachverband Osteologie haben wir uns sehr intensiv mit dem Vorbericht A 19-10 methodisch und inhaltlich auseinandergesetzt. Es wird immer wieder darauf hingewiesen, dass die vorgegebene und geplante Methode nicht ausreichend zur Anwendung kommen konnte. Des Weiteren möchten wir nicht auf die einzelnen Punkte eingehen, da diese in ihrer Gesamtheit wissenschaftlich so nicht akzeptiert werden können.</p> <p>Die Leitlinienkommission des DVO hat sich in den letzten Monaten sehr intensiv in mehreren Sitzungen mit der aktuellen internationalen Evidenz zur Therapie der Osteoporose auseinandergesetzt. Dies vor dem Hintergrund, dass die anstehende aktualisierte Leitlinie“ Osteoporose“ 2022 Empfehlungen zur Therapie auf aktuellsten Stand geben muss. Dies unter anderem auch, da die Leitlinie 2017 des DVO die Basis für das vom GABA verabschiedete „Disease Management Programm Osteoporose“ diene.</p> <p>Es ist davon auszugehen, dass im Rahmen einer anstehenden Überarbeitung der Inhalte zum „Disease Management Programm Osteoporose“ die aktualisierte Leitlinie des DVO 2022 ebenfalls wieder zur Anwendung kommen wird.</p> <p>Aus diesem Grund lasse ich Ihnen den durch die Leitliniengruppe konsentierten Text zur medikamentösen Therapie der Osteoporose zukommen. Hierin sind nur die im Vorbericht bearbeiteten Medikamentengruppen enthalten und, soweit evidenzbasiert möglich, untereinander verglichen. Die neuesten Entwicklungen der osteoanabolen Therapie (Romosozumab) finden sich dann in der neuen Leitlinie bewertet und wurden hier nicht erwähnt..</p> <p>In dem Text finden sich die gesamte wissenschaftliche Literatur zu den Medikamenten zur Therapie der Osteoporose bewertet und in einer Empfehlung umgesetzt.</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>
	<u>Im Anhang finden sie den erwähnten Text mit Literaturangaben, sowie in einem File die Originalliteratur, die von der Leitliniengruppe bearbeitet wurde.</u>

(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.*

## Stellungnahme der Leitlinienkommission des DVO e.V.

### zum Vorbericht A19-10

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

#### Präparate, deren fraktur-reduzierende Wirkung am besten belegt ist

Formatiert: Schriftart: 11 Pt.

#### Postmenopausale Frauen

Die in Bezug auf eine Fraktur-reduktion bei der postmenopausalen Frau am besten belegten medikamentösen Therapieoptionen sind Alendronat, Bazedoxifen, Denosumab, Ibandronat, Östrogene, Teriparatid (rhPTH 1-34), Raloxifen, Risedronat, ~~(Cosman 2016 LoE 2, Saag 2017 LoE 2)~~ und Zoledronat. Die verfügbare Evidenz ist in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Formatiert: Einzug: Links: 0 cm

Risikoreduktion für	Wirbelkörperfrakturen	Periphere Frakturen	Proximale Femurfrakturen
Alendronat	A	A	A
Denosumab	A	A	A
Ibandronat	A	B	-
Östrogene	A	A	A
Raloxifen	A	-	-
Risedronat	A	A	A
Teriparatid	A	A	A
Zoledronat	A	A	A

Formatierte Tabelle

Neu ist für die Behandlung der manifesten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko der zugelassene Anti-Sklerostin-Antikörper Romosozumab. In der randomisierten, kontrollierten ARCH-Studie (Saag 2017) konnte für Romosozumab im Vergleich zu Alendronat eine signifikante Senkung von neuen vertebraalen Frakturen, neuen klinischen Frakturen, Hüftfrakturen und nicht-vertebralen Frakturen nachgewiesen werden. Zudem wurde die verfügbare Evidenz für Teriparatid neu bewertet. Für Teriparatid konnte bereits in der ersten großen randomisierten plazebo-kontrollierten Studie aus 2001 (Neer 2001) eine signifikante Zunahme der Knochendichte an der Hüfte und eine signifikante Reduktion nicht-vertebraler Frakturen gezeigt werden. In der Plazebogruppe traten vier Fragilitätsfrakturen der Hüfte auf, in der 20µg/Tag-Teriparatid-Gruppe eine. Vergleichbare Ergebnisse lieferte eine japanische Studie (Miyachi 2010) für Knochendichte der Hüfte und nicht-vertebrale Frakturen. In der Abaloparatid-

Formatiert: Einzug: Links: 0 cm

Zulassungsstudie wurde der primäre Endpunkt (vertebrale Frakturen im Vergleich zur Placebogruppe) sowohl von Abaloparatid als auch von Teriparatid erreicht, jedoch der sekundäre Endpunkt „nicht-vertebrale Frakturen“ war nur für Abaloparatid signifikant (Miller [JAMA-2016-LoE 2](#)). Teriparatid war in dieser Studie jedoch nicht verblindet. In der Teriparatidgruppe traten keine Hüftfrakturen auf, in der Placebogruppe 0,2%. Neuere Metanalysen belegen die Wirksamkeit von Teriparatid bezüglich des Hüftfrakturrisikos (Davis 2020; Simpson 2020). Problematisch bei dieser Metanalyse ist, dass Ergebnisse von Teriparatid und Abaloparatid teilweise subsumiert werden. Die Analyse zeigt eine Hazard Ratio für Hüftfrakturen von 0,35 unter Teriparatid versus Placebo (Davis 2020).

Die in früheren Leitlinienversionen diskutierte Knochendichte-Schwelle für die Effizienz medikamentöser Therapien wird mangels verfügbarer Evidenz für die Existenz einer solchen Schwelle fallen gelassen. In den sehr alten Therapiestudien wurde als Einschlusskriterium die WHO-Definition von Osteoporose (nämlich T-Score <-2,5) verwendet. Daher bestand früher Unsicherheit bzgl. der Wirksamkeit bei T-Score >-2,5. Bereits in der letzten Leitlinienversion wurde darauf hingewiesen, dass in neueren Therapiestudien auch für orale Bisphosphonate eine Wirksamkeit bei T-Scores zwischen -2,0 und -2,5 belegt werden konnte. Zudem lagen bereits 2017 Studien vor, die eine Wirksamkeit von oralen Bisphosphonaten und SERM auch bei T-Scores oberhalb -2,0 nachwiesen. Mittlerweile hat sich diese Evidenz weiter erhärtet. So konnte für Denosumab eine gleich starke Frakturrisikoreduktion bei T-Scores oberhalb -1,0 als unterhalb -1,0 gezeigt werden (Gnant [M, et al. The Lancet-2015](#)). Ähnliche Ergebnisse für Denosumab zeigten sich bei der Therapie von Männern unter antiandrogener Therapie (Smith [MR et al. N Engl J Med 2009;361](#)). Für Zoledronat liegt eine Therapiestudie bei über 65-jährigen postmenopausalen Frauen mit Osteopenie vor, die eine hochsignifikante fraktursenkende Wirksamkeit zeigte (Reid [H, et al. J Intern Med-2019-Aug;286\(2\):221-229](#)). In der Studie war die number needed to treat (NNT) unabhängig von der Knochendichte bei Studieneinschluss. Zusammenfassend liegt mittlerweile klare Evidenz dafür vor, dass die Wirksamkeit der spezifischen medikamentösen Therapien nicht abhängig von einer speziellen Schwelle der Knochendichte ist. Daher wird bei Vorliegen einer Osteoporose mit absolutem Frakturrisiko oberhalb der DVO-Therapieschwelle eine spezifische medikamentöse Therapie unabhängig vom T-Score der Knochendichte empfohlen.

Obige Tabelle stellt die Evidenzbewertung signifikanter Risikoreduktion in Bezug auf die inzidenten Frakturen verschiedener Lokalisationen dar. Die prävalente Fraktur stellt einen Risikofaktor für imminente Frakturen aller Lokalisationen dar, auch wenn das Risiko für eine Folgefraktur am selben Frakturort (Hüfte versus Wirbelsäule) am höchsten ist (Gehlbach 2012; Hadji, [Schweikert, 2021](#)). Nur im individuellen Einzelfall kann ein erhöhtes Risiko für die eine oder andere Fraktur abgeschätzt werden (Bsp. Risiko für vertebrale Anschlussfraktur nach

Formatiert: Schriftart: 11 Pt.

Formatiert: Schriftart: 11 Pt.

Vertebroplastie oder Risiko für proximale Femurfraktur bei rezidivierenden Stürzen). Östrogene sind zur Prävention einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko zugelassen, die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen zur Osteoporoseprävention zugelassenen Arzneimitteln aufweisen. Ein systematischer Review untersuchte 18 Studien zu Vor- und Nachteilen der Hormonersatztherapie (Gartlehner 2017 ~~LoE 4~~). Hier bestätigten sich die Erkenntnisse zur Senkung der Frakturinzidenz, aber auch das erhöhte Risiko für andere Erkrankungen (Bsp. Thrombose, Schlaganfall, Gallensteine, Inkontinenz). Eine Östradiol-basierte Hormonersatztherapie in Standard-Dosierung (Östrogene und bei vorhandener Gebärmutter in Kombination mit Gestagenen), die aus anderer Indikation (Bsp. vasomotorische Symptome) begonnen wurde, kann als frakturrisikosenkende Osteoporosetherapie angesehen werden. In der Regel ist dann keine weitere spezifische Osteoporose-Therapie erforderlich. Hinsichtlich Details zu Nutzen und Risiken einer Hormonersatztherapie wird auf die S3 Leitlinie Peri- und Postmenopause - Diagnostik und Interventionen unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (AWMF Registernummer 016-062) verwiesen. Wird aufgrund postmenopausaler Beschwerden Tibolon eingenommen, so ist auch hier ein Schutz vor Frakturen nachgewiesen (Cummings 2008, ~~LoE 1++ SIGN~~).

Formatiert: Schriftart: 11 Pt.

#### Therapiedauer der Substanzklassen

Formatiert: Schriftart: 11 Pt.

Für alle genannten Substanzen ist eine Reduktion der Frakturnrate über 3-5 Jahre nachgewiesen. Für eine Östrogenmonotherapie gibt es eine randomisierte kontrollierte Studie über 7,4 Jahre, für SERMs (Raloxifen und Bazedoxifen) randomisierte klinische Studien mit einer Studiendauer von 8 bzw. 7 Jahren mit einer signifikanten Frakturnratenreduktion. Für Alendronat als Vertreter der oralen Bisphosphonate ist eine Frakturnratenreduktion für 5 Jahre belegt. In der Verlängerungsstudie konnte die Sicherheit für 10 Jahre gezeigt werden (Bone 2004). Patientinnen mit anhaltend hohem Risiko profitieren von der verlängerten Therapie bis 10 Jahre (Black ~~JAMA 2006, LoE 1+ SIGN~~; Bone 2004, Schwartz 2010 ~~LoE 1+ SIGN~~) im Vergleich zum Therapieabbruch. Für Zoledronat ist eine Frakturnratenreduktion über 3 Jahre belegt. Patientinnen mit anhaltend hohem Risiko profitieren von der verlängerten Therapie bis 6 Jahre (Black ~~JBMR-2012 LoE 1+ SIGN~~) im Vergleich zum Therapieabbruch. Für Denosumab liegen nach Ende der 3-jährigen randomisierten Wirksamkeits-Studie (Cummings 2009 ~~LoE 1+ SIGN~~) Studiendaten über die Verlängerungsstudie (Bone 2013 ~~LoE 2 SIGN~~) nach Cross-over der Placebogruppe und eine Nachbeobachtung zur Sicherheit mit anhaltend niedriger Frakturinzidenz bis 10 Jahre vor (Bone 2017, ~~LoE 2~~). Unter langfristiger antiresorptiver Therapie soll regelmäßig das Risiko-Nutzen-Verhältnis überprüft werden. Romosozumab ist per Zulassung auf die Dauer von 12 Monaten pro Zyklus beschränkt. Teriparatid ist auf die Dauer von 24 Monaten beschränkt, wobei sich die Beschränkung der Zulassungsbehörde bei Teriparatid auf die gesamte Lebenszeit bezieht.

#### Differenzialtherapie und Sequenzen

Formatiert: Schriftart: 11 Pt.

Wurde die Diagnose Osteoporose gestellt und das individuelle Frakturrisiko als so hoch berechnet, dass neben der Basistherapie auch eine spezifische medikamentöse Therapie indiziert ist, dann soll ein individueller Therapieplan erstellt werden. Dabei sollen verschiedene Aspekte berücksichtigt werden, die im Folgenden ausgeführt werden. Grundsätzlich sollen nur zugelassene Medikamente mit hoher Empfehlungsstärke zum Einsatz kommen.

In der überwiegenden Zahl der Fälle ist Osteoporose eine chronische Erkrankung und in diesen Fällen dann auch langfristig therapiebedürftig. Das Frakturrisiko bestimmt die Dauer der spezifischen Osteoporosetherapie. Das Frakturrisiko kann unter spezifischer Therapie abfallen (z.B. durch Wegfall von veränderbaren Risikofaktoren und/oder Anstieg der Knochendichte), gleichbleiben, oder weiter ansteigen (z.B. zunehmendes Alter, neu aufgetretene Frakturen, Auftreten neuer Risikofaktoren). Bei geeigneten Patienten kann die Therapie daher im Verlauf unterbrochen/abgesetzt werden, bei anderen mit anhaltend hohem Risiko muss sie fortgeführt werden bzw. auf ein anderes Präparat gewechselt werden. Nur Bisphosphonate haben einen fraktursenkenden Effekt, der über die Dauer der Therapie hinausgeht. Dieser „Speichereffekt“ ist strukturabhängig unterschiedlich. Als langwirksam können Alendronat, und Zoledronat gelten (Cremers 2019; Lawson 2010). Alle anderen Medikamente verlieren rasch ihre Wirkung und benötigen eine Anschlusstherapie. Daher sind bereits bei erster Therapieinitiation Nebenwirkungen und Zusatzwirkungen, Kontraindikationen, Applikationsformen, Kosten und notwendige Sequenzen im Idealfall zu berücksichtigen. Dies inkludiert die Bestimmung individueller Therapieziele. Dazu gehören Verbesserung und Erhalt der Autonomie und Funktionalität (Aktivitäten des täglichen Lebens), die vor allem durch die Verhinderung von Frakturen, also dem Absenken des individuellen Frakturrisikos erreicht werden können (Thomas 2020, Cummings 2017). Durch die Definition individueller Therapieziele ergeben sich Konsequenzen für die Auswahl der medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapie, für das Therapiemonitoring und das Assessment der Therapieadhärenz.

Wesentliche Kontraindikationen für *orale Bisphosphonate* sind Anomalien des Ösophagus, Unfähigkeit, für mindestens 30 Minuten aufrecht zu stehen oder zu sitzen und Hypocalcämie, für *intravenöse Bisphosphonate* Hypokalzämie und schwere Nierenfunktionsstörung, für *Denosumab* Hypokalzämie, für *Raloxifen* venöse thromboembolische Ereignisse, eingeschränkte Leberfunktion einschließlich Cholestase, schwere Nierenschädigung, ungeklärte Uterusblutungen und klinischen Zeichen eines Endometriumkarzinoms, für *Romozosumab* Hypokalzämie sowie Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Historie, und für *Teriparatid* vorbestehende Hyperkalzämie, schwere Niereninsuffizienz, metabolische Knochenkrankheiten (einschließlich Hyperparathyreoidismus und Paget-Krankheit), ungeklärte Erhöhung der alkalischen Phosphatase, vorausgegangene

← **Formatiert:** Einzug: Links: 0 cm

Strahlentherapie, bei der das Skelett im Strahlenfeld lag, und maligne Skeletterkrankungen oder Knochenmetastasen.

Diesbezüglich und auch bezüglich anderer Warnhinweise und der Nebenwirkungen wird auf die jeweilig aktualisierte Fachinformation der Präparate verwiesen.

### Unterschiede in der fraktursenkenden Wirksamkeit

#### *Teriparatid*

Eine prospektive randomisierte Studie (VERO) verglich 24 Monate Therapie mit Teriparatid mit Risedronat bei postmenopausalen Frauen mit mindestens einer schweren oder mindestens 2 moderaten vertebraalen Frakturen in der Vorgeschichte und einem T-Score <-1,5. Ein Drittel der Studienpopulation hatte innerhalb der 12 Monate vor Studieneinschluss eine vertebraale Fraktur erlitten, durchschnittlich hatten alle eingeschlossenen Patientinnen 2,7 prävalente vertebraale Frakturen. Bei diesen Patientinnen mit hohem Frakturrisiko zeigte sich Teriparatid dem oralen Bisphosphonat signifikant überlegen bezüglich vertebraaler und klinischer Frakturen. Die Frakturrisikoreduktion nicht-vertebraaler Frakturen (Hazard Ratio 0,66) war nicht signifikant (Kendler 2018, ~~LoE 2~~). Darüber hinaus gibt es weitere gute Evidenz für die situative Überlegenheit der anabolen Therapie mit Teriparatid in head-to-head Studien mit Endpunkt Fraktur bei Glukokortikoid induzierter Osteoporose (Panico *et al.*, 2011, ~~reviewed in Iconaru-Laura~~ 2021) und Endpunkt Surrogatparameter Knochendichte. Eine randomisierte Vergleichsstudie zwischen Risedronat und Teriparatid bezüglich der Verringerung von Rückenschmerzen bei Patienten mit manifester Osteoporose und Z. n. vertebraalen Frakturen hatte eine effektivere Reduktion der Inzidenz vertebraaler Frakturen für Teriparatid als für Risedronat gezeigt (Oswald 2014, ~~2+ SIGN~~). Frakturen wurden in dieser Studie rein explorativ erfasst. Ein großer Teil der Patienten in dieser Studie war mit Bisphosphonaten vorbehandelt. Die Therapiehinweise (Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise) des Gemeinsamen Bundesausschusses (GBA) vom 21.11.2006 (BAnz. 2007, Nr. 58 S. 3121) wurden aufgrund der Ergebnisse der VERO-Studie durch den Beschluss vom 17.01.2019 aufgehoben (BAnz AT 05.04.2019 B3). Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Januar 2019 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt, eine vergleichende Nutzenbewertung von Bisphosphonaten, Teriparatid und Denosumab zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose durchführen, deren Ergebnisse nun mit dieser Stellungnahme kommentiert werden.

### Unterschiede in der Wirksamkeit auf Surrogatparameter für Frakturrisiko

Formatiert: Einzug: Links: 0 cm

Formatiert: Einzug: Links: 0 cm

Formatiert: Schriftart: 11 Pt.

Die Surrogatparameter Knochendichte und Knochenumbaumarker sind in nahezu allen Zulassungsstudien untersucht worden. Aufgrund des Zusammenhanges zwischen Veränderung dieser Surrogatparameter und der Auswirkung der Medikation auf die Frakturnrate, müssen zum Vergleich von Präparaten auch Studiendaten mit Surrogatparameter als Endpunkt berücksichtigt und bewertet werden. Für die Zunahme der Knochendichte unter anitosteoporotischer Therapie konnte in einer großen Meta-Regressions-Studie ein klarer Zusammenhang mit einer verringerten Rate von Hüft- und Wirbelkörperfrakturen gezeigt werden (Bouxsein 2019, ~~LoE 1~~). Dies unterstützt die Annahme, dass Knochendichte als Surrogatparameter für Frakturrisiko in Therapiestudien verwendet werden kann, wohl wissend dass die Ergebnisse nicht direkt dafür verwendet werden können, bei der individuellen Patient\*in den Therapieerfolg vorherzusagen.

### ***Vergleich von Antiresorptiva***

Für intravenöse Bisphosphonate und Denosumab gibt es keine vollständig publizierten randomisierten kontrollierten Studien zum Vergleich mit anderen Therapeutika mit dem primären Endpunkt von Frakturen. Eine Mixed Treatment Comparison Analyse zeigt eine höhere Effektivität von Denosumab bezüglich der Reduktion vertebraler Frakturen bei Frauen gegenüber den oralen Bisphosphonaten und Raloxifen (Freemantle 2013, Hadji 2012, ~~LoE 1++ SIGN~~). Die Interpretation dieser Studie ~~und einer vergleichenden Netzwerk-Metaanalyse (Freemantle 2013, LoE 1++ SIGN)~~ ist eingeschränkt dadurch, dass sich die zum Vergleich herangezogenen Studien zum Teil sehr deutlich in der Kalzium- und Vitamin D-Versorgung unterscheiden und sich der Vergleich mit der FIT-Studie auf eine Anfangsdosis von 5 mg Alendronat täglich bezieht. In einer großen prospektiven Dänischen Register-Studie (92 355 Patientinnen) war in Bezug auf das Frakturrisiko für Hüftfrakturen und alle Frakturen kein Unterschied zwischen Denosumab und Alendronat-Therapie erkennbar (Pedersen 2019). Raloxifen war in vergleichenden Studien gleichermaßen effektiv wie Alendronat und ebenso sicher (Kim 2020; Khalid 2018). Real World Daten zeigten für Raloxifen sogar einen Vorteil gegenüber Alendronat (RR Hüftfrakturen 0,75, Major Osteoporotic Fractures 0,77 (Khalid 2018). Eine Meta-Analyse von Studien (RCTs) für den Vergleich zwischen Denosumab und Bisphosphonaten (Alendronat, Risedronat, Ibandronat, Zoledronat) erbrachte einen Vorteil für Denosumab in Bezug auf die Knochendichte. Nach 12 Monaten Beobachtung zeigte sich kein Unterschied in der Fraktur-Inzidenz, nach 24 Monaten ergab sich ein Vorteil für Denosumab (Risk Ratio 0,51) (Lyu 2018) Im Kurzzeitvergleich (365 Tage) zeigten Denosumab und Zoledronat keine Unterschiede in Wirksamkeit (Frakturinzidenz) und Sicherheit (bezüglich Infektion und kardiovaskuläre Nebenwirkungen) (Choi 2017). In einem systematischen Review mit Meta-Analyse zeigte sich für Denosumab eine signifikant stärkere Wirksamkeit auf die Knochendichte bei gleichem Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu alternativen Medikamenten (Ibandronat, Risedronat, Alendronat, Zoledronat, Teriparatid). –Bezüglich Frakturen zeigte sich jedoch kein Unterschied. Die sechs betrachteten Einzelstudien waren aber auch nicht auf Fraktur-Outcomes

← **Formatiert:** Einzug: Links: 0 cm

← **Formatiert:** Block, Einzug: Links: 0 cm

gepowert. (Fontalis 2018).

### **Kombinationstherapien**

Es gibt mehrere Studien, die bei postmenopausalen Frauen eine stärkere Zunahme der Knochendichte bei einer Kombination aus zwei Präparaten im Vergleich zu den Veränderungen der Knochendichte bei einer Einzeltherapie berichten. Eine Kombination von Teriparatid mit Zoledronat führte signifikant schneller zum Knochendichte-Anstieg als die jeweilige Monotherapie, nach 12 Monaten waren die Ergebnisse aber angenähert (Cosman 2011). Trotz kurzer Beobachtungszeit und kleiner Gruppen war die Anzahl an Gesamtfrakturen nach 12 Monaten unter der Kombinationstherapie signifikant geringer als unter Zoledronat alleine. Eine Kombination aus einer bestehenden Hormonersatztherapie und Teriparatid zeigt ebenfalls einen stärkeren Knochendichtezuwachs (Ste-Marie 2006). Für die Kombination aus Denosumab plus Teriparatid liegen keine Frakturdaten vor, jedoch signifikante synergistische Ergebnisse aus einer prospektiv randomisierten Studie zur Knochendichte (Leder 2014; Leder 2015).

Eine spezielle Konstellation ergibt sich für Frauen, die mit einer niedrig dosierten Hormontherapie wegen postmenopausaler Beschwerden behandelt werden. Eine unterhalb der osteologisch wirksamen Standarddosierung verabreichte Hormontherapie hat keine volle Wirksamkeit auf den Knochenstoffwechsel. Deswegen ist eine Kombination mit einem spezifischen Osteoporosepräparat vertretbar.

### **Unterschiede in der Frakturinzidenz durch Verbesserung der Therapieadhärenz**

Insgesamt ist die Therapieadhärenz nur mit individueller, personalisierter Medizin zu verbessern. Ein aktueller systematischer Review (Cornelissen, D., et al. *OI* (2020): 1-25.) deutet darauf hin, dass Patientenschulung, Überwachung und Kontrolle, Änderung des Medikamentenregimes und interdisziplinäre Zusammenarbeit gemischte Ergebnisse in Bezug auf die Medikamentenadhärenz und -persistenz haben, mit positiveren Auswirkungen für Multikomponenten-Interventionen mit aktiver Patientenbeteiligung. Es wurde eine Verschiebung hin zu mehr Patientenbeteiligung, Beratung und gemeinsamer Entscheidungsfindung festgestellt, was darauf hindeutet, dass individuelle Lösungen auf der Grundlage der Zusammenarbeit zwischen Patient\*in und Gesundheitsdienstleister (Ärzt\*in) erforderlich sind, um die Adhärenz und Persistenz von Osteoporose-Medikamenten zu verbessern

Die Adhärenz ist bei intravenöser Bisphosphonattherapie und Denosumabtherapie höher als bei oraler Therapie (Hadjji *OI* 2014, Hadji und 2015; Karlsson *L, Osteoporos Int* 2015 *Oct*; 26(10):2401-11). Zudem ist die Adhärenz besser bei Patient\*innen mit hoher Gesundheitskompetenz (health literacy) (Roh 2017 *LoE 2*).

Formatiert: Einzug: Links: 0 cm

Formatiert: Schriftart: 11 Pt.

Formatiert: Schriftart: 11 Pt.

Formatiert: Einzug: Links: 0 cm

## **Unterschiede bezüglich unerwünschter Wirkungen und zusätzlicher Wirkungen der Präparate**

Formatiert: Schriftart: 11 Pt.

Für die patientenindividuelle Medikamentenauswahl sind die aktuell gültigen Fachinformationen der Präparate zu beachten. Im Folgenden werden – ohne Anspruch auf Vollständigkeit – Beratungsthemen aufgegriffen, die aus Expertenmeinung häufig und praxi-relevant sind.

Formatiert: Einzug: Links: 0 cm

### ***Atypische Femurfrakturen***

Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen wurden unter einer Bisphosphonat-Therapie berichtet, vor allem bei Patientinnen unter Langzeitbehandlung einer Osteoporose. Es handelt sich um eine seltene Nebenwirkung, die nach SIGN mit einem Vorkommen von 6-30/10.000 Patientenjahren zu beziffern ist. Auch unter einer Therapie mit Denosumab wurden atypische Femurfrakturen beobachtet. Das Risiko ist von der Dauer der Therapie abhängig und nimmt nach Absetzen der Therapie im Verlauf wieder deutlich ab (Black DM, et al. *N Engl J Med* 2020;[383:743-53](#)). Aufgrund der Seltenheit dieser Ereignisse ist das Risiko für osteoporotische Frakturen auch nach langjähriger Therapie aufgrund der risiko-adaptierten Therapieindikation immer höher als das Risiko für atypische Frakturen. Für die individuelle Suszeptibilität vermutet man genetische Komponenten, eindeutige Assoziationen gibt es aber bisher nur mit der Hypophosphatasie (HPP). Milde Formen der HPP sollten im Zweifelsfall ausgeschlossen werden um falsche Pfade im therapeutischen Management zu vermeiden (Zhou 2021; Peris 2018).

### ***Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose (AR-ONJ) bei Osteoporosepatienten***

Die Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose (AR-ONJ) bei Osteoporose-Patienten ist eine seltene Therapiefolge. In der interdisziplinär konsentierten AWMF S3-Leitlinie „Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose (AR-ONJ, AWMF-Register-Nr. 007-091) wird dem Kollektiv der primären Osteoporose das niedrigste AR-ONJ Risikoprofil zugeordnet. Trotz geringer Ereignisrate hat sich die AR-ONJ in den letzten Jahren zu einer ernst zu nehmenden Nebenwirkung entwickelt. Die Aufklärung der Patienten, vorbeugende Maßnahmen und eine frühzeitige Therapie sind entscheidend, um das Risiko für die Manifestation der Erkrankung zu minimieren, sowie knöcherne Defekte und Minderung an Lebensqualität zu vermeiden. Vor allem den vorbeugenden Maßnahmen kommt hierbei eine große Bedeutung zu.

Die oben genannte AWMF S3-Leitlinie dient hierfür als evidenzbasierter Leitfaden. Bezugnehmend auf die Infektionsabhängigkeit in der Pathogenese der AR-ONJ leiten sich hierbei sämtliche

vorbeugenden und therapeutischen Maßnahmen zur Vermeidung und Entfernung von weichgewebs- und/oder dentalen Infektionen am Kiefer ab (Leitlinie AR-ONJ, AWMF-Register-Nr. 007-091).

### **Hypokalzämien**

Bei der Anwendung von Denosumab in Osteoporose-Dosierung und bei Bisphosphonaten in Osteoporose-Dosierung sind seltene Fälle schwere Hypokalzämien bei Patienten mit einer Neigung zu Hypokalzämien beschrieben. Eine Hypokalzämie ist bei der Anwendung von Bisphosphonaten und Denosumab eine Kontraindikation. Vor allem bei einer Anwendung von parenteralen Antiresorptiva ist vor einer Anwendung eine tägliche Gesamtaufuhr von mindestens 1000 mg Kalzium und eine ausreichende Versorgung mit Vitamin D, ggf. durch eine adäquate Vortherapie mit Kalzium und Vitamin D, sicherzustellen

### **Malignomrisiko**

Für keines der zugelassenen Präparate konnte in den Zulassungsstudien ein erhöhtes Malignomrisiko festgestellt werden.

In einer Oxford- Metanalyse der EBCTCG hat sich bei einer Anwendung von Bisphosphonaten bei postmenopausalen Frauen (hierzu zählten auch prämenopausale Frauen unter GnRH- Analoga-Therapie +/- Tamoxifen/Aromataseinhibitortherapie) mit Hormonrezeptor positivem Mammakarzinom unter einer Therapie mit Aromataseinhibitoren oder GnRH +/- Tamoxifen/Aromataseinhibitor ohne Knochenmetastasen eine signifikante, 34%ige Risikoreduktion für das Auftreten von Knochenmetastasen sowie eine 17%ige Risikoreduktion der brustkrebsspezifischen Mortalität gezeigt. Allerdings sind diese Präparate nur bei Osteoporose oder metastasierenden Mammakarzinomen zugelassen, so dass ihr Einsatz außerhalb dieses Bereiches eine "off-label-Therapie" darstellt. In einer Studie mit Zoledronat zur Frakturprävention konnte gezeigt werden, dass das Krebsrisiko in der Behandlungsgruppe deutlich reduziert wurde (hazard ratio 0.67, signifikant für Brustkrebs und Nicht-Brustkrebs-Fälle). Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen Ergebnisse einer früheren Untersuchung mit primärem Endpunkt „osteoporotische Frakturen“ (Reid 2020), die eine Reduktion der Mortalität bei Gabe nach proximaler Femurfraktur zeigte.

Raloxifen (relatives Risiko 0,44 (95% KI 0,27-0,7) reduziert das Risiko eines invasiven Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms verglichen mit Plazebo. Raloxifen reduziert das Risiko Östrogenrezeptor-positiver Mammakarzinome, nicht aber Östrogenrezeptor-negativer Mammakarzinome.

In der Fachinformation von Teriparatid wird darauf hingewiesen, dass bei Ratten, die fast über ihre

gesamte Lebenszeit mit täglichen Teriparatid-Injektionen behandelt wurden, eine übersteigerte Knochenbildung und eine erhöhte Inzidenz von Osteosarkomen beobachtet worden war. Teriparatid erhöhte bei Ratten nicht die Inzidenz anderer Tumor-Entitäten. Weder in klinischen Studien noch während der post-therapeutischen Beobachtungsstudie wurden Osteosarkome bei Menschen beobachtet. 2021 wurde eine Auswertung der Forteo Patient Registry veröffentlicht (Gilsenan, [Harris](#) 2021). Es wurden Daten von 75.247 Patientinnen und Patienten, entsprechend 361.763 kumulativen Personenjahren, aus den Jahren 2009-2019 analysiert und mit 42 Krebsregistern aus den Jahren 2010-2019 abgeglichen (entsprechend 93% US-Bevölkerung), die 6180 Osteosarkompatienten beinhalteten. Hierunter fand sich kein einziger Fall aus dem Forteo-Register. Die Aussagefähigkeit der Studie ist dadurch eingeschränkt, dass die Hintergrundinzidenz von Osteosarkomen nur bei 3/1.000.000 liegt. Auch andere aktuelle Publikationen bestätigen diese Einschätzung (Gilsenan 2020; Gilsenan Midkiff 2021<sup>10</sup>).

### **Endoprothesen**

In einer epidemiologischen retrospektiven Kohortenstudie unter Verwendung der "United Kingdom's General Practice Research Database" war eine Einnahme von Bisphosphonaten bei Patienten mit einer Knie- oder Hüftprothese mit einer fast 2-fach längeren Überlebensrate der Prothese als bei Patienten ohne eine Bisphosphonateinnahme assoziiert. Bisphosphonate sind nicht kontraindiziert und nicht zu pausieren aufgrund einer TEP. Umgekehrt kann aus dieser Studie auch keine Empfehlung zum Einsatz von Bisphosphonaten bei Implantationen einer Endoprothese abgeleitet werden.

### **Kardiovaskuläre und thromboembolische Ereignisse**

Das Risiko venöser thromboembolischer Ereignisse, einschließlich tiefer Venenthrombosen, Lungenembolien und Retina-Venenthrombosen ist bei Raloxifen und Bazedoxifen erhöht. Es handelt sich um eine gelegentliche Nebenwirkung. In einer Studie mit postmenopausalen Frauen mit manifester koronarer Herzerkrankung (KHE) oder dokumentierten Risikofaktoren für eine KHE zeigte sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Gesamtmortalität oder die Schlaganfall-assoziierte Mortalität, aber Raloxifen war mit einem erhöhten Risiko für tödliche apoplektische Insulte assoziiert (Hazard ratio 1,49; 95 % KI 1-2,24, absolute Risikoerhöhung 0,7/1000 Frauenjahre).

Unter einer Bisphosphonattherapie wurde eine vermehrte Häufigkeit von Vorhofflimmern beschrieben. Daten hierzu variieren unter den verschiedenen Bisphosphonaten und zwischen den verschiedenen Studien. Eine Kausalität zur Bisphosphonateinnahme konnte in den bisherigen Studien nicht klar belegt werden. Ein Zusammenhang zwischen der Einnahme von Bisphosphonaten und einer höheren Inzidenz von Vorhofflimmern kann aber nicht sicher

ausgeschlossen werden. In den großen randomisierten Studien zeigte sich für Myokardinfarkt und Schlaganfall eher ein protektiver Effekt für Bisphosphonate (Rodríguez 2021) mit einem relativen Risiko von 0,58-0,96 bzw. 0,90-0,99. Für Denosumab und Teriparatid ergaben sich keine Hinweise auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko (Rodríguez 2021).

Formatiert: Schriftart: 11 Pt.

## **Anschlusstherapien / ~~Therapiepausen~~ / Therapiesequenzen**

### ***Anschlusstherapien***

Werden Osteoporosepräparate abgesetzt, geht deren osteoprotektive Wirkung zurück – dies gilt im Grundsatz für alle Präparate (Diab ~~and Watts~~ 2013). Ein narratives Literaturreview aus 2021 hat die Effekte des Absetzens von Osteoporosepräparaten auf Knochendichte, Knochenbaumerker und Frakturrisiko zusammengefasst (Elbers 2021). Die Abnahme der Knochendichte nach einem Jahr nach Absetzen beträgt für Alendronat und Zoledronat ca. 0,4% (LWS und Hüfte), für Risedronat, Ibandronat und Raloxifen ca. 1-3% (LWS und Hüfte), für Teriparatid 1,3-1,7% an der LWS (keine Änderung an der Hüfte), für Denosumab ca. 6,5% an der LWS und 1,9-5,3% an der Hüfte, für Romosozumab 9,3% an der LWS, 5,4% Gesamtfemur und 4,4% am Femurhals.

*Alendronat und Risedronat* : In der FLEX-Studie wurde randomisiert untersucht, ob Patientinnen auch noch jenseits von 5 Jahren Alendronattherapie von der Behandlung profitieren. Unter Fortführung von Alendronat bei einer Kohorte stieg die Knochendichte an der Wirbelsäule im Vergleich zur Placebokohorte (was einem Absetzen von Alendronat nach 5 Jahren entspricht) weiter an und es kam zu signifikant weniger klinischen vertebrealen Frakturen (Black ~~et al.~~ 2006, ~~LoE 1+ SIGN~~). In der post-hoc Analyse zeigte sich, dass das Risiko für non-vertebrale Frakturen auch in der Gruppe ohne prävalente Wirbelkörperfrakturen signifikant niedriger war, wenn der T-Score nach 5 Jahren an der Hüfte  $\leq -2,5$  lag (Schwartz ~~et al.~~ 2010, ~~LoE 1+ SIGN~~). In einer randomisierten Studie mit 3 Jahren Risedronat zeigt sich 1 Jahr nach Therapieabbruch eine anhaltende fraktursenkende Wirkung und ein Abfall der Knochendichte, jedoch nicht auf Ausgangswerte (Watts 2008).

*Zoledronat*: In einer Studie mit Zoledronat, konnte nach 3 Jahren Therapie eine anhaltende Frakturwirksamkeit (morphometrische Wirbelkörperfrakturen) auch in den zweiten 3 Jahren Therapie gezeigt werden (Black, ~~Reid, Boonen,~~ ~~JBMR~~ 2012, ~~LoE 1++ SIGN~~).

*Teriparatid*: Nach 18 Monaten Teriparatidtherapie (versus Placebo) erfolgte eine 18-monatige, entblindete Nachbeobachtung. Hier zeigt sich eine anhaltende fraktursenkende Wirkung vertebrealen Frakturen betreffend für den ehemaligen Verumarm. In zwei randomisierten kontrollierten Studien wurde Auswirkung der Beendigung einer Teriparatid-Behandlung auf die Knochendichte untersucht. In der EUROFOR Studie (Eastell ~~R,~~ ~~JBMR~~ 2009; ~~24(4):726-736~~.) wurden die Patienten

nach 12 Monaten Teriparatidtherapie randomisiert in ein weiteres Jahr Teriparatid, ein Jahr Raloxifen oder keine aktive Behandlung. An der Wirbelsäule kam es unter Teriparatidfortsetzung zu einer weiteren Knochendichtezunahme, unter Raloxifen blieb die zugewonnene BMD unverändert und ohne aktive Therapie fiel die Knochendichte im zweiten Jahr wieder ab. In einer weiteren Studie (Adami S, et al, [OI 2008;19\(1\):87-94](#)) wurde Teriparatid ein Jahr lang verabreicht, im Anschluß erfolgte die Randomisierung zu Raloxifen oder Placebo. Auch hier zeigte sich eine Knochendichteabnahme von 2,2 % bzw. 4,4 % an der Wirbelsäule. Dies übersteigt die zu erwartete Knochenverlustrate bei unbehandelten postmenopausalen Frauen von 0,5 bis 1,0 % pro Jahr, so dass der Knochenverlust beschleunigt ist, wenn Teriparatid abgesetzt wird. Eine antiresorptive Therapie ist nach Beendigung einer Teriparatidtherapie essenziell zum Erhalt der hinzugewonnenen Knochenmasse. Unter Alendronat und Denosumab kommt es zu einem weiteren Anstieg der Knochendichte, wobei der Effekt bei Denosumab stärker ist als bei Alendronat (Niimi 2018).

*Denosumab:* Nach Absetzen von Denosumab kommt es zum massiven Abfall der Knochendichte. Der prätherapeutische Ausgangswert wurde in einer Studie mit vier Gaben Denosumab bereits 12 Monate nach Ende des letzten Therapieintervalls erreicht (Bone 2011). Ein signifikanter Unterschied zur Placebogruppe blieb jedoch erhalten, hier hatte die Knochendichte weiter abgenommen. Biochemisch zeigte sich ein überschießender Anstieg der Knochenaktivitätsmarker (CTX und P1NP) über das prätherapeutische Ausgangsniveau und die Werte der Placebogruppe hinaus – dieser Effekt wird heute international als "Reboundphänomen" bezeichnet. Nach Absetzen von Denosumab kommt es zum Wiederanstieg des Risikos für vertebrale Frakturen auf das Niveau der Placebogruppe (Cummings 2018). Betrachtet man den Anteil multipler Wirbelkörperfrakturen an allen Wirbelkörperfrakturen pro Gruppe, dann ist der Anteil mit 61% in der Gruppe, die Denosumab abgesetzt haben, signifikant höher als in der Gruppe, die immer nur Placebo bekommen hatte (39%). In einer großen Fragebogenstudie aus der Schweiz mit 797 Patient\*innen unter Real-Welt-Bedingungen zeigte sich ein Anstieg vertebraler Frakturen von 0,75% pro Jahr während Therapie auf 4,1% pro Jahr nach Absetzen der Therapie (Burkhardt 2021). Zur Beendigung von Denosumab wurde von der ECTS im Jahr 2017 ein systematischer Review und Position Statement publiziert (Tsourdi 2017). Als Anschlusstherapie wird eine Behandlung mit Zoledronat empfohlen. Nach kurzer Therapiedauer (bis 2,5 Jahre) und bei niedrigem Risiko wird eine Therapie mit 1-2 Gaben Zoledronat 5mg i.v. in Abhängigkeit von Knochendichteverlauf und Knochenumbau markern empfohlen. Für die Patientinnen und Patienten mit längerer Therapiedauer und höherem Risiko wird eine Erstgabe von Zoledronat am Ende des Denosumab-Intervalles empfohlen. Dann sollen die Knochenumbau marker nach 3 und 6 Monaten kontrolliert werden. Bei Anstieg von CTX über 0,280 ng/ml oder P1NP über 35 µg/L soll die zweite Zoledronatinfusion schon entsprechend früher erfolgen. Wenn keine Knochenumbau marker verfügbar sind, wird eine Gabe von Zoledronat 6 und 12 Monate nach letzter Denosumabgabe

empfohlen. Nur bei Nichtverfügbarkeit von Zoledronat soll eine orale Bisphosphonattherapie über 1-2 Jahre zum Einsatz kommen. In der erwähnten Schweizer Fragebogenstudie ergab sich durch eine Bisphosphonatanschlusstherapie eine Hazard Ratio für das Auftreten vertebraler Frakturen bei 0,042, für das Auftreten multipler vertebraler Frakturen 0,06 (Burkhardt 2021).

### **Therapiesequenzen**

Auf Basis der beschriebenen Evidenz kann wie folgt zusammengefasst werden: Für ~~die beiden osteoanabolen Präparate~~ Teriparatid konnte bei Patientinnen mit hohem Frakturrisiko in randomisierten Studien eine Überlegenheit gegenüber oralen Bisphosphonaten mit Frakturrendpunktdaten belegt werden. In der Hochrisikosituation (Bsp. nach Wirbelkörperfraktur oder proximaler Femurfraktur) soll daher als Erstlinientherapie primär eine osteoanabole Therapie erwogen werden. Dazu kommt, dass die Vortherapie Einfluss hat auf die osteoanabole Wirkung (gemessen am Zuwachs der Knochendichte) von Romosozumab (Ebina 2021). So war der Knochendichtezuwachs an der LWS ohne Vortherapie bei 18,2%, nach Bisphosphonattherapie bei 10,2%, nach Teriparatidtherapie 11,2% und nach Denosumabtherapie nur 6,4%. Nach Denosumabvortherapie konnte an der LWS kein signifikanter Knochendichtezuwachs durch Romosozumab erreicht werden. Für Teriparatid zeigte sich in der VERO-Studie kein Einfluss der Vortherapie auf die fraktursenkende Wirkung. In der DATA-Switch Studie zeigte sich jedoch, dass bezüglich der Knochendichte die Sequenz Teriparatid-Denosumab signifikant besser ist als die Sequenz Denosumab-Teriparatid (Leder 2015).

### **Prädiktion des Therapieansprechens und Therapiemonitoring**

Das Monitoring einer Osteoporosetherapie ist schwierig, da bis heute kein eindeutig messbares Therapieziel definiert ist. Angesichts der Auswirkung einer Osteoporose-bedingten Fraktur auf Morbidität und Mortalität werden in Ermangelung eines definierten Therapieziels Surrogatparameter des Knochenstoffwechsels (Knochendichte und Knochenumbauparameter) zur Beurteilung des Effektes einer Therapie auf den Knochenstoffwechsel monitoriert und Daten zur Prädiktion von Frakturen berücksichtigt. Die Verhinderung der Fraktur entspricht dem Haupttherapieziel.

### **Knochendichte**

Knochendichtemessungen innerhalb der ersten 5 Jahre nach Therapieintierung waren in der MANITOBA Studie (Leslie ~~JBMR 34.10 (2019): 1808-1814~~) mit einer verbesserten Frakturrisikosenkung und Medikamentenadhärenz verbunden. Nach dem Matching der Kohorten wurden 4599 Frauen mit BMD Verlaufsmessung (mittleres Intervall der BMD Messung  $3,2 \pm 0,9$

Formatiert: Einzug: Links: 0 cm

Formatiert: Schriftart: 11 Pt.

Formatiert: Einzug: Links: 0 cm

Jahre) und 4599 Frauen ohne BMD Verlaufsmessung verglichen. Die Hazard Ratios (HRs) für Frakturen lag bei Frauen in der monitorierten Gruppe signifikant niedriger im Vergleich zu nicht monitorierten Frauen hinsichtlich Major osteoporotic Frakturen (HR = 0,89) und Hüftfrakturen (HR = 0,74). Die Anzahl der Tage, an denen Medikamente eingenommen wurden, das Verhältnis zur Medikamentenpersistenz und der Wechsel der Behandlung über 5 Jahre waren höher bei Frauen in der monitorierten Gruppe. Dies lag auch daran, dass eine ungünstige Knochendichteveränderung im Verlauf öfter als in der nicht monitorierten Studie zu einem Therapiewechsel führte.

In einer Metaregression (Bouxsein ~~JBMR 34.4 (2019): 632-642.~~) aus 38 placebokontrollierten Studien mit 19 verschiedenen Therapieansätzen konnte zudem gezeigt werden, dass das Ausmaß der Knochendichtezuwächse mit dem Ausmaß der Frakturrisikoreduktion assoziiert ist. Die Hauptlimitation des Ansatzes einer Metaregression zu verschiedenen Therapiestudien ist jedoch im Poolen verschiedener Therapieansätze und Therapiedauern zu sehen.

Zusammenfassend liegen Hinweise für einen Zusatznutzen einer Knochendichtemessung nach Therapieinitiierung vor. Zu beachten ist, dass unter antiresorptiver Therapie, vor allem bei oralen Bisphosphonaten und SERMs, ein Nichtanstieg der Knochendichte kein Hinweis für eine verminderte frakturreduzierende Wirkung ist.

Literatur:

Die DVO Leitlinie 2017 ist – wie auch die hier vorliegende Version - auf Basis eines systematischen Literaturreview erstellt worden. Literatur, die bereits in der Leitlinie 2017 bewertet wurde, ist in der aktuellen Version nicht erneut bewertet worden. Dies entspricht der Methodik der AWMF zur Entwicklung einer S3-Leitlinie. Die DVO-Leitlinie 2017 (abrufbar unter [www.dv-osteologie.org](http://www.dv-osteologie.org)) ist daher Referenzwerk für die aktualisierte Version. Auf die entsprechende, dort zitierte und bewertete Literatur sei verwiesen.

Adami S, San Martin J, Muñoz-Torres M, Econs MJ, Xie L, Dalsky GP, McClung M, Felsenberg D, Brown JP, Brandi ML, Sipes A. Effect of raloxifene after recombinant teriparatide [hPTH(1-34)] treatment in postmenopausal women with osteoporosis. Osteoporos Int. 2008 Jan;19(1):87-94. doi: 10.1007/s00198-007-0485-y. Epub 2007 Oct 16. PMID: 17938984.

Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, Satterfield S, Wallace RB, Bauer DC, Palermo L, Wehren LE, Lombardi A, Santora AC, Cummings SR; FLEX Research Group. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. JAMA. 2006 Dec 27;296(24):2927-38. doi: 10.1001/jama.296.24.2927. PMID: 17190893.

Black DM, Reid IR, Boonen S, Bucci-Rechtweg C, Cauley JA, Cosman F, Cummings SR, Hue TF, Lippuner K, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Martinez RL, Tan M, Ruzzycky ME, Su G, Eastell R. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). J Bone Miner Res. 2012 Feb;27(2):243-54. doi: 10.1002/jbmr.1494. Erratum in: J Bone Miner Res. 2012 Dec;27(12):2612. PMID: 22161728; PMCID: PMC3427916.

Black DM, Geiger EJ, Eastell R, Vittinghoff E, Li BH, Ryan DS, Dell RM, Adams AL. Atypical Femur Fracture Risk versus Fragility Fracture Prevention with Bisphosphonates. N Engl J Med. 2020 Aug 20;383(8):743-753. doi: 10.1056/NEJMoa1916525. PMID: 32813950.

Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP, Rodriguez-Portales JA, Downs RW, Gupta J, Santora AC, Liberman UA; Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. N Engl J Med. 2004 Mar 18;350(12):1189-99. doi: 10.1056/NEJMoa030897. PMID: 15028823.

Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kessler DL, Miller PD, Yang YC, Grazette L, San Martin J, Gallagher JC. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Apr;96(4):972-80. doi: 10.1210/jc.2010-1502. Epub 2011 Feb 2. PMID: 21289258.

**Formatiert:** Schriftart: 11 Pt., Unterstrichen

**Formatiert:** Einzug: Links: 0 cm

**Formatiert:** Schriftart: 11 Pt.

**Formatiert:** Überschrift 5, Links, Rechts: 1,39 cm, Abstand Vor: 11,55 Pt., Zeilenabstand: Mehrere 1,48 ze

**Formatiert:** Schriftfarbe: Text 1

**Formatiert:** Schriftart: (Standard) Cambria, 11 Pt., Schriftfarbe: Text 1, Muster: Transparent

[Bone HG, Chapurlat R, Brandi ML, Brown JP, Czerwinski E, Krieg MA, Mellström D, Radominski SC, Reginster JY, Resch H, Ivorra JA, Roux C, Vittinghoff E, Daizadeh NS, Wang A, Bradley MN, Franchimont N, Geller ML, Wagman RB, Cummings SR, Papapoulos S. The effect of three or six years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the FREEDOM extension. \*J Clin Endocrinol Metab.\* 2013 Nov;98\(11\):4483-92. doi: 10.1210/jc.2013-1597. Epub 2013 Aug 26. PMID: 23979955; PMCID: PMC4207950.](#)

[Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, Brown JP, Chapurlat R, Cummings SR, Czerwiński E, Fahrleitner-Pammer A, Kendler DL, Lippuner K, Reginster JY, Roux C, Malouf J, Bradley MN, Daizadeh NS, Wang A, Dakin P, Pannacciulli N, Dempster DW, Papapoulos S. 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. doi: 10.1016/S2213-8587\(17\)30138-9. Epub 2017 May 22. PMID: 28546097.](#)

[Bouxsein ML, Eastell R, Lui LY, Wu LA, de Papp AE, Grauer A, Marin F, Cauley JA, Bauer DC, Black DM; FNIH Bone Quality Project. Change in Bone Density and Reduction in Fracture Risk: A Meta-Regression of Published Trials. \*J Bone Miner Res.\* 2019 Apr;34\(4\):632-642. doi: 10.1002/jbmr.3641. Epub 2019 Jan 23. PMID: 30674078.](#)

[Burckhardt P, Faouzi M, Buclin T, Lamy O; The Swiss Denosumab Study Group. Fractures After Denosumab Discontinuation: A Retrospective Study of 797 Cases. \*J Bone Miner Res.\* 2021 Sep;36\(9\):1717-1728. doi: 10.1002/jbmr.4335. Epub 2021 May 19. PMID: 34009703; PMCID: PMC8518625.](#)

[Choi NK, Solomon DH, Tsacogianis TN, Landon IE, Song HJ, Kim SC. Comparative Safety and Effectiveness of Denosumab Versus Zoledronic Acid in Patients With Osteoporosis: A Cohort Study. \*J Bone Miner Res.\* 2017 Mar;32\(3\):611-617. doi: 10.1002/jbmr.3019. Epub 2017 Feb 7. PMID: 27736041; PMCID: PMC5340628.](#)

[Cornelissen D, de Kunder S, Si L, Reginster JY, Evers S, Boonen A, Hilgsmann M; European Society for Clinical and Economic Aspect of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases \(ESCEO\). Interventions to improve adherence to anti-osteoporosis medications: an updated systematic review. \*Osteoporos Int.\* 2020 Sep;31\(9\):1645-1669. doi: 10.1007/s00198-020-05378-0. Epub 2020 May 1. PMID: 32358684; PMCID: PMC7423788.](#)

[Cosman F, Eriksen EF, Recknor C, Miller PD, Guañabens N, Kasperk C, Papanastasiou P, Readie A, Rao H, Gasser JA, Bucci-Rechtweg C, Boonen S. Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide \[rhPTH\(1-34\)\] in postmenopausal osteoporosis. \*J Bone Miner Res.\* 2011 Mar;26\(3\):503-11. doi: 10.1002/jbmr.238. PMID: 20814967.](#)

[Cremers S, Drake MT, Ebetino FH, Bilezikian JP, Russell RGG. Pharmacology of bisphosphonates. Br J Clin Pharmacol. 2019 Jun;85\(6\):1052-1062. doi: 10.1111/bcp.13867. Epub 2019 Feb 28. PMID: 30650219; PMCID: PMC6533426.](#)

[Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P, Mol-Arts M, Kloosterboer L, Mosca L, Christiansen C, Bilezikian J, Kerzberg EM, Johnson S, Zanchetta J, Grobbee DE, Seifert W, Eastell R; LIFT Trial Investigators. The effects of tibolone in older postmenopausal women. N Engl J Med. 2008 Aug 14;359\(7\):697-708. doi: 10.1056/NEJMoa0800743. PMID: 18703472; PMCID: PMC3684062.](#)

[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; FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med. 2009 Aug 20;361\(8\):756-65. doi: 10.1056/NEJMoa0809493. Epub 2009 Aug 11. Erratum in: N Engl J Med. 2009 Nov 5;361\(19\):1914. PMID: 19671655.](#)

[Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, Gilchrist N, Jensen JB, McClung M, Roux C, Törring O, Valter I, Wang AT, Brown JP. Vertebral Fractures After Discontinuation of Denosumab: A Post Hoc Analysis of the Randomized Placebo-Controlled FREEDOM Trial and Its Extension. J Bone Miner Res. 2018 Feb;33\(2\):190-198. doi: 10.1002/jbmr.3337. Epub 2017 Nov 22. PMID: 29105841.](#)

[Davis S, Simpson E, Hamilton J, James MM, Rawdin A, Wong R, Goka E, Gittoes N, Selby P. Denosumab, raloxifene, romosozumab and teriparatide to prevent osteoporotic fragility fractures: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2020 Jun;24\(29\):1-314. doi: 10.3310/hta24290. PMID: 32588816; PMCID: PMC7357239.](#)

[Diab DL, Watts NB. Bisphosphonate drug holiday: who, when and how long. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2013 Jun;5\(3\):107-11. doi: 10.1177/1759720X13477714. PMID: 23858334; PMCID: PMC3707342.](#)

[Eastell R, Nickelsen T, Marin F, Barker C, Hadji P, Farrerons J, Audran M, Boonen S, Brixen K, Gomes JM, Obermayer-Pietsch B, Avramidis A, Sigurdsson G, Glüer CC. Sequential treatment of severe postmenopausal osteoporosis after teriparatide: final results of the randomized, controlled European Study of Forsteo \(EUROFORS\). J Bone Miner Res. 2009 Apr;24\(4\):726-36. doi: 10.1359/jbmr.081215. PMID: 19049337.](#)

[Ebina K, Tsuboi H, Nagayama Y, Kashii M, Kaneshiro S, Miyama A, Nakaya H, Kunugiza Y, Hirao M, Okamura G, Etani Y, Takami K, Goshima A, Miura T, Nakata K, Okada S. Effects of prior osteoporosis treatment on 12-month treatment response of romosozumab in patients with postmenopausal osteoporosis. Joint Bone Spine. 2021 Oct;88\(5\):105219. doi: 10.1016/j.jbspin.2021.105219. Epub](#)

[2021 May 19. PMID: 34020048.](#)

[Elbers LPB, Raterman HG, Lems WF. Bone Mineral Density Loss and Fracture Risk After Discontinuation of Anti-osteoporotic Drug Treatment: A Narrative Review. \*Drugs\*. 2021 Sep;81\(14\):1645-1655. doi: 10.1007/s40265-021-01587-x. Epub 2021 Sep 15. PMID: 34524681; PMCID: PMC8519894.](#)

[Freemantle N, Cooper C, Diez-Perez A, Gitlin M, Radcliffe H, Shepherd S, Roux C. Results of indirect and mixed treatment comparison of fracture efficacy for osteoporosis treatments: a meta-analysis. \*Osteoporos Int\*. 2013 Jan;24\(1\):209-17. doi: 10.1007/s00198-012-2068-9. Epub 2012 Jul 26. PMID: 22832638; PMCID: PMC3662000.](#)

[Fontalis A, Kenanidis E, Prousalis E, Potoupnis M, Tsiridis E. Safety and efficacy of denosumab in osteoporotic patients previously treated with other medications: a systematic review and meta-analysis. \*Expert Opin Drug Saf\*. 2018 Apr;17\(4\):413-428. doi: 10.1080/14740338.2018.1430764. Epub 2018 Jan 25. PMID: 29350565.](#)

[Gartlehner G, Patel SV, Feltner C, Weber RP, Long R, Mullican K, Boland E, Lux L, Viswanathan M. Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Women: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. \*JAMA\*. 2017 Dec 12;318\(22\):2234-2249. doi: 10.1001/jama.2017.16952. PMID: 29234813.](#)

[Gehlbach S, Saag KG, Adachi JD, Hooven FH, Flahive J, Boonen S, Chapurlat RD, Compston JE, Cooper C, Díez-Perez A, Greenspan SL, LaCroix AZ, Netelenbos IC, Pfeilschifter J, Rossini M, Roux C, Sambrook PN, Silverman S, Siris ES, Watts NB, Lindsay R. Previous fractures at multiple sites increase the risk for subsequent fractures: the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women. \*J Bone Miner Res\*. 2012 Mar;27\(3\):645-53. doi: 10.1002/jbmr.1476. PMID: 22113888; PMCID: PMC4881741.](#)

[Gilsenan A, Midkiff K, Harris D, McQuay L, Hunter S, Kellier-Steele N, Andrews E. Assessing the incidence of osteosarcoma among teriparatide users based on Medicare Part D and US State Cancer Registry Data. \*Pharmacoepidemiol Drug Saf\*. 2020 Dec;29\(12\):1616-1626. doi: 10.1002/pds.5103. Epub 2020 Sep 7. PMID: 32894794; PMCID: PMC7754479.](#)

[Gilsenan A, Midkiff K, Harris D, Kellier-Steele N, McSorley D, Andrews EB. Teriparatide Did Not Increase Adult Osteosarcoma Incidence in a 15-Year US Postmarketing Surveillance Study. \*J Bone Miner Res\*. 2021 Feb;36\(2\):244-251. doi: 10.1002/jbmr.4188. Epub 2020 Oct 13. PMID: 32990990; PMCID: PMC7988650.](#)

[Gilsenan A, Harris D, Reynolds M, McSorley D, Midkiff K, Jackson L, Muldavin B, Kellier-Steele N, Andrews E. Long-term cancer surveillance: results from the Forteo Patient Registry Surveillance](#)

[Study. Osteoporos Int. 2021 Apr;32\(4\):645-651. doi: 10.1007/s00198-020-05718-0. Epub 2020 Nov 5. PMID: 33151378; PMCID: PMC8026426.](#)

[Gnant M, Pfeiler G, Dubsy PC, Hubalek M, Greil R, Jakesz R, Wette V, Balic M, Haslbauer F, Melbinger E, Bjelic-Radisic V, Artner-Matuschek S, Fitzal F, Marth C, Sevelda P, Mlineritsch B, Steger GG, Manfreda D, Exner R, Egle D, Bergh J, Kainberger F, Talbot S, Warner D, Fesl C, Singer CF; Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. Adjuvant denosumab in breast cancer \(ABCSG-18\): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2015 Aug 1;386\(9992\):433-43. doi: 10.1016/S0140-6736\(15\)60995-3. Epub 2015 May 31. PMID: 26040499.](#)

[Hadji P, Felsenberg D, Amling M, Hofbauer LC, Kandenwein JA, Kurth A. The non-interventional BonViva Intravenous Versus Alendronate \(VIVA\) study: real-world adherence and persistence to medication, efficacy, and safety, in patients with postmenopausal osteoporosis. Osteoporos Int. 2014 Jan;25\(1\):339-47. doi: 10.1007/s00198-013-2515-2. Epub 2013 Oct 3. PMID: 24091594.](#)

[Hadji P, Papaioannou N, Gielen E, Feudjo Tepie M, Zhang E, Frieling I, Geusens P, Makras P, Resch H, Möller G, Kalouche-Khalil L, Fahrleitner-Pammer A. Persistence, adherence, and medication-taking behavior in women with postmenopausal osteoporosis receiving denosumab in routine practice in Germany, Austria, Greece, and Belgium: 12-month results from a European non-interventional study. Osteoporos Int. 2015 Oct;26\(10\):2479-89. doi: 10.1007/s00198-015-3164-4. Epub 2015 May 28. PMID: 26018090; PMCID: PMC4575374.](#)

[Hadji P, Schweikert B, Kloppmann E, Gille P, Joeres L, Toth E, Möckel L, Glüer CC. Osteoporotic fractures and subsequent fractures: imminent fracture risk from an analysis of German real-world claims data. Arch Gynecol Obstet. 2021 Sep;304\(3\):703-712. doi: 10.1007/s00404-021-06123-6. Epub 2021 Jul 11. PMID: 34247254; PMCID: PMC8325652.](#)

[Karlsson L, Lundkvist J, Psachoulia E, Intorcchia M, Ström O. Persistence with denosumab and persistence with oral bisphosphonates for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a retrospective, observational study, and a meta-analysis. Osteoporos Int. 2015 Oct;26\(10\):2401-11. doi: 10.1007/s00198-015-3253-4. Epub 2015 Aug 18. PMID: 26282229; PMCID: PMC4575381.](#)

[Kendler DL, Marin F, Zerbini CAF, Russo LA, Greenspan SL, Zikan V, Bagur A, Malouf-Sierra J, Lakatos P, Fahrleitner-Pammer A, Lespessailles E, Minisola S, Body JJ, Geusens P, Möricke R, López-Romero P. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis \(VERO\): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. Lancet. 2018 Jan 20;391\(10117\):230-240. doi: 10.1016/S0140-6736\(17\)32137-2. Epub 2017 Nov 9. Erratum in: Lancet. 2017 Nov 30; Erratum in: Lancet. 2018 Dec 1;392\(10162\):2352. PMID: 29129436.](#)

[Kim Y, Tian Y, Yang J, Huser V, Jin P, Lambert CG, Park H, You SC, Park RW, Rijnbeek PR, Van Zandt M, Reich C, Vashisht R, Wu Y, Duke J, Hripcsak G, Madigan D, Shah NH, Ryan PB, Schuemie MJ, Suchard MA. Comparative safety and effectiveness of alendronate versus raloxifene in women with osteoporosis. \*Sci Rep.\* 2020 Jul 6;10\(1\):11115. doi: 10.1038/s41598-020-68037-8. PMID: 32632237; PMCID: PMC7338498.](#)

[Khalid S, Calderon-Larrañaga S, Hawley S, Ali MS, Judge A, Arden N, van Staa T, Cooper C, Javaid MK, Prieto-Alhambra D. Comparative anti-fracture effectiveness of different oral anti-osteoporosis therapies based on "real-world" data: a meta-analysis of propensity-matched cohort findings from the UK Clinical Practice Research Database and the Catalan SIDIAP Database. \*Clin Epidemiol.\* 2018 Oct 9;10:1417-1431. doi: 10.2147/CLEP.S164112. PMID: 30349390; PMCID: PMC6183551.](#)

[Laura I, Felicia B, Alexia C, Aude M, Florence B, Murielle S, Rafik K, Jean-Jacques B, Pierre B. Which treatment to prevent an imminent fracture? \*Bone Rep.\* 2021 Jul 9;15:101105. doi: 10.1016/j.bonr.2021.101105. PMID: 34386562; PMCID: PMC8342786.](#)

[Lawson MA, Xia Z, Barnett BL, Triffitt JT, Phipps RJ, Dunford JE, Locklin RM, Ebetino FH, Russell RG. Differences between bisphosphonates in binding affinities for hydroxyapatite. \*J Biomed Mater Res B Appl Biomater.\* 2010 Jan;92\(1\):149-55. doi: 10.1002/jbm.b.31500. PMID: 19904734.](#)

[Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, Burnett-Bowie SA, Zhu Y, Foley K, Lee H, Neer RM. Two years of Denosumab and teriparatide administration in postmenopausal women with osteoporosis \(The DATA Extension Study\): a randomized controlled trial. \*J Clin Endocrinol Metab.\* 2014 May;99\(5\):1694-700. doi: 10.1210/jc.2013-4440. Epub 2014 Feb 11. PMID: 24517156; PMCID: PMC4010689.](#)

[Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, Wallace PM, Lee H, Neer RM, Burnett-Bowie SA. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis \(the DATA-Switch study\): extension of a randomised controlled trial. \*Lancet.\* 2015 Sep 19;386\(9999\):1147-55. doi: 10.1016/S0140-6736\(15\)61120-5. Epub 2015 Jul 2. PMID: 26144908; PMCID: PMC4620731.](#)

[Leslie WD, Morin SN, Martineau P, Bryanton M, Lix LM. Association of Bone Density Monitoring in Routine Clinical Practice With Anti-Osteoporosis Medication Use and Incident Fractures: A Matched Cohort Study. \*J Bone Miner Res.\* 2019 Oct;34\(10\):1808-1814. doi: 10.1002/jbmr.3813. Epub 2019 Aug 7. PMID: 31211871.](#)

[Lyu H, Jundi B, Xu C, Tedeschi SK, Yoshida K, Zhao S, Nigwekar SU, Leder BZ, Solomon DH. Comparison of Denosumab and Bisphosphonates in Patients With Osteoporosis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. \*J Clin Endocrinol Metab.\* 2019 May 1;104\(5\):1753-1765. doi: 10.1210/jc.2018-02236. PMID: 30535289; PMCID: PMC6447951.](#)

[Miyauchi A, Matsumoto T, Sugimoto T, Tsujimoto M, Warner MR, Nakamura T. Effects of teriparatide on bone mineral density and bone turnover markers in Japanese subjects with osteoporosis at high risk of fracture in a 24-month clinical study: 12-month, randomized, placebo-controlled, double-blind and 12-month open-label phases. Bone. 2010 Sep;47\(3\):493-502. doi: 10.1016/j.bone.2010.05.022. Epub 2010 May 24. PMID: 20580870.](#)

[Miller PD, Hattersley G, Riis BJ, Williams GC, Lau E, Russo LA, Alexandersen P, Zerbin CA, Hu MY, Harris AG, Fitzpatrick LA, Cosman F, Christiansen C; ACTIVE Study Investigators. Effect of Abaloparatide vs Placebo on New Vertebral Fractures in Postmenopausal Women With Osteoporosis: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016 Aug 16;316\(7\):722-33. doi: 10.1001/jama.2016.11136. Erratum in: JAMA. 2017 Jan 24;317\(4\):442. PMID: 27533157.](#)

[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. doi: 10.1056/NEJM200105103441904. PMID: 11346808.](#)

[Niimi R, Kono T, Nishihara A, Hasegawa M, Kono T, Sudo A. Efficacy of Switching From Teriparatide to Bisphosphonate or Denosumab: A Prospective, Randomized, Open-Label Trial. JBMR Plus. 2018 Jun 2;2\(5\):289-294. doi: 10.1002/jbm4.10054. PMID: 30283910; PMCID: PMC6139701.](#)

[Oswald AJ, Berg J, Milne G, Ralston SH. Teriparatide treatment of severe osteoporosis reduces the risk of vertebral fractures compared with standard care in routine clinical practice. Calcif Tissue Int. 2014 Feb;94\(2\):176-82. doi: 10.1007/s00223-013-9788-5. Epub 2013 Sep 13. PMID: 24026567.](#)

[Panico A, Lupoli GA, Marciello F, Lupoli R, Cacciapuoti M, Martinelli A, Granieri L, Iacono D, Lupoli G. Teriparatide vs. alendronate as a treatment for osteoporosis: changes in biochemical markers of bone turnover, BMD and quality of life. Med Sci Monit. 2011 Aug;17\(8\):CR442-448. doi: 10.12659/msm.881905. PMID: 21804463; PMCID: PMC3539612.](#)

[Pedersen AB, Heide-Jørgensen U, Sørensen HT, Prieto-Alhambra D, Ehrenstein V. Comparison of Risk of Osteoporotic Fracture in Denosumab vs Alendronate Treatment Within 3 Years of Initiation. JAMA Netw Open. 2019 Apr 5;2\(4\):e192416. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.2416. PMID: 31002319; PMCID: PMC6481596.](#)

[Peris P, González-Roca E, Rodríguez-García SC, Del Mar López-Cobo M, Monegal A, Guañabens N. Incidence of Mutations in the ALPL, GGPS1, and CYP1A1 Genes in Patients With Atypical Femoral Fractures. JBMR Plus. 2018 Jun 22;3\(1\):29-36. doi: 10.1002/jbm4.10064. PMID: 30680361; PMCID: PMC6339546.](#)

[Reid IR, Horne AM, Mihov B, Stewart A, Garratt E, Wiessing KR, Bolland MJ, Bastin S, Gamble GD. Anti-fracture efficacy of zoledronate in subgroups of osteopenic postmenopausal women: secondary analysis of a randomized controlled trial. J Intern Med. 2019 Aug;286\(2\):221-229. doi: 10.1111/joim.12901. Epub 2019 Apr 8. PMID: 30887607.](#)

[Reid IR, Horne AM, Mihov B, Stewart A, Garratt E, Bastin S, Gamble GD. Effects of Zoledronate on Cancer, Cardiac Events, and Mortality in Osteopenic Older Women. J Bone Miner Res. 2020 Jan;35\(1\):20-27. doi: 10.1002/jbmr.3860. Epub 2019 Oct 11. PMID: 31603996.](#)

[Rodríguez AJ, Abrahamsen B. Cardiovascular Safety of Antifracture Medications in Patients With Osteoporosis: A Narrative Review of Evidence From Randomized Studies. JBMR Plus. 2021 Jun 23;5\(7\):e10522. doi: 10.1002/jbmr.4.10522. Erratum in: JBMR Plus. 2022 May 11;6\(6\):e10628. PMID: 34258509; PMCID: PMC8260817.](#)

[Roh YH, Noh JH, Gong HS, Baek GH. Comparative adherence to weekly oral and quarterly intravenous bisphosphonates among patients with limited health literacy who sustained distal radius fractures. J Bone Miner Metab. 2018 Sep;36\(5\):589-595. doi: 10.1007/s00774-017-0867-y. Epub 2017 Oct 5. PMID: 28983705.](#)

[Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, Maddox J, Fan M, Meisner PD, Grauer A. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. N Engl J Med. 2017 Oct 12;377\(15\):1417-1427. doi: 10.1056/NEJMoa1708322. Epub 2017 Sep 11. PMID: 28892457.](#)

[Schwartz AV, Bauer DC, Cummings SR, Cauley JA, Ensrud KE, Palermo L, Wallace RB, Hochberg MC, Feldstein AC, Lombardi A, Black DM; FLEX Research Group. Efficacy of continued alendronate for fractures in women with and without prevalent vertebral fracture: the FLEX trial. J Bone Miner Res. 2010 May;25\(5\):976-82. doi: 10.1002/jbmr.11. PMID: 20200926.](#)

[Simpson EL, Martyn-St James M, Hamilton J, Wong R, Gittoes N, Selby P, Davis S. 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. doi: 10.1016/j.bone.2019.115081. Epub 2019 Oct 15. PMID: 31626995.](#)

[Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, Feldman R, Tammela TL, Saad F, Heracek J, Szwedowski M, Ke C, Kupic A, Leder BZ, Goessl C; Denosumab HALT Prostate Cancer Study Group. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. N Engl J Med. 2009 Aug 20;361\(8\):745-55. doi: 10.1056/NEJMoa0809003. Epub 2009 Aug 11. PMID: 19671656; PMCID: PMC3038121.](#)

[Ste-Marie LG, Schwartz SL, Hossain A, Desai D, Gaich GA. Effect of teriparatide \[rhPTH\(1-34\)\] on](#)

**Formatiert:** Schriftfarbe: Text 1

**Formatiert:** Schriftart: (Standard) Cambria, 11 Pt., Schriftfarbe: Text 1, Deutsch (Deutschland), Muster: Transparent

**Formatiert:** Schriftfarbe: Text 1

**Formatiert:** Schriftart: (Standard) Cambria, 11 Pt., Schriftfarbe: Text 1, Muster: Transparent

[BMD when given to postmenopausal women receiving hormone replacement therapy. J Bone Miner Res. 2006 Feb;21\(2\):283-91. doi: 10.1359/IBMR.051020. Epub 2005 Oct 31. PMID: 16418784.](#)

[Thomas T, Casado E, Geusens P, Lems WF, Timoshanko J, Taylor D, Hofbauer LC. Is a treat-to-target strategy in osteoporosis applicable in clinical practice? Consensus among a panel of European experts. Osteoporos Int. 2020 Dec;31\(12\):2303-2311. doi: 10.1007/s00198-020-05569-9. Epub 2020 Aug 7. PMID: 32767094; PMCID: PMC7661407.](#)

[Tsourdi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, Aubry-Rozier B, Eriksen EF, Guañabens N, Obermayer-Pietsch B, Ralston SH, Eastell R, Zillikens MC. Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS. Bone. 2017 Dec;105:11-17. doi: 10.1016/j.bone.2017.08.003. Epub 2017 Aug 5. PMID: 28789921.](#)

[Watts NB, Chines A, Olszynski WP, McKeever CD, McClung MR, Zhou X, Grauer A. Fracture risk remains reduced one year after discontinuation of risedronate. Osteoporos Int. 2008 Mar;19\(3\):365-72. doi: 10.1007/s00198-007-0460-7. Epub 2007 Oct 16. PMID: 17938986.](#)

[Zhou W, van Rooij JGI, Ebeling PR, Verkerk AJMH, Zillikens MC. The Genetics of Atypical Femur Fractures-a Systematic Review. Curr Osteoporos Rep. 2021 Apr;19\(2\):123-130. doi: 10.1007/s11914-021-00658-y. Epub 2021 Feb 15. PMID: 33587247; PMCID: PMC8016774.](#)

Formatiert: Einzug: Links: 0 cm

Formatiert: Schriftart: 11 Pt., Englisch (Vereinigte Staaten)

### **A.1.6 – Theramex Germany GmbH, anwerina Deutschland GmbH**

#### **Autorinnen und Autoren**

- Feuerbaum, Stefanie
- Fritz, Thomas
- Landscheidt, Marie

## Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: A19-10

**Titel: Bisphosphonate, 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>
Frau Marie Landscheidt, Theramex Germany
Herr Thomas Fritz, Theramex Germany
Frau Dr. Stefanie Feuerbaum, anwerina Deutschland
<b>Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)</b>
<input checked="" type="checkbox"/> <b>im Namen folgender Institution / Organisation:</b>
<b>Theramex Germany GmbH, Haus Cumberland, Kurfürstendamm 194, 10707 Berlin</b>
<b>anwerina Deutschland GmbH, Reichskanzler-Müller-Str. 21, D – 68165 Mannheim</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>
<p>Die in der vorläufigen Nutzenbewertung an verschiedenen Stellen getroffenen Aussagen hinsichtlich der Datenübermittlung des aktuellen Zulassungsinhabers von Risedronsäure eigenen sich, den Eindruck einer mangelnden Kooperationsbereitschaft seitens der aktuell vertreibenden Firma zu erwecken.</p> <p>Dies trägt dem Entgegenkommen und der tatsächlichen, vorangegangenen, guten Zusammenarbeit zwischen Firma und IQWIG nicht genügend Rechnung. So wurden in den beiden Akquisestufen durchaus relevante Daten ausgetauscht und besondere Umstände hinsichtlich der Datenübergänge erläutert.</p> <p>Dennoch kann aus der an verschiedener Stelle gewählten Darstellung die Ansicht entstehen, Daten wären unvermutet und vielleicht unkompensierbar nicht übermittelt worden.</p> <p>Hier hätte gegebenenfalls gegengesteuert werden können.</p> <p>Um die gute Kooperation gerechter darzustellen, wird um eine abgewandelte Darstellung an entsprechender Stelle gebeten.</p>

(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>
S60, A3)	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>„Fehlende Studienunterlagen zu Risedronat“</p> <p>„Laut Angabe des Herstellers konnten die angefragten vollständigen Studienberichte nicht komplett zur Verfügung gestellt werden, da eine mehrmalige Weitergabe des Produktes an einen neuen Zulassungsinhaber im Rahmen diverser Mergers-&amp;-Acquisitions(M&amp;A)-Aktivitäten in der Vergangenheit erfolgt sei.“</p> <p>In der Tat fiel die Anfragestellung mit dem Zeitfenster des Firmenübergangs des Produktes an den aktuellen Zulassungsinhaber und seiner lokalen Niederlassung zusammen.</p> <p>Für die erste Stufe der Datenerhebung konnte dem Informationsbegehren der Kommission dementsprechend auch noch hinreichend begegnet 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>
	<p>Der entsprechenden Aufforderung nach Übersendung weitreichender Studiendaten in Stufe 2 des Verfahrens konnte jedoch vom neuen und heute aktuellen Zulassungsinhaber im Speziellen nicht vollumfänglich und in erster Linie nicht fristgerecht entsprochen werden.</p> <p>Die gewählte Darstellung ist in der vorliegenden Form jedoch geeignet, anzunehmen, dass entsprechende Daten auch unabhängig einer für die Erstellung der vorliegenden, vorläufigen Nutzenbewertung notwendigen Zeitachse, nicht hätten beigebracht werden können.</p> <p>Ebenso wäre es auf Grund der aktuellen Formulierung durchaus möglich, fehlerhafter Weise zu vermuten, dass die positive Wirkung oder der Nutzen eines Wirkstoffes allein von Firmeninterner Administration abhängig sein könnte.</p> <p>In diesem Sinne verleitet die gewählte Darstellung somit durchaus, negative Rückschlüsse für die durch hinreichend Erkenntnisse belegten, positiven Eigenschaften der Risedronsäure zu ziehen.</p> <p>Immerhin ist die Feststellung der vorliegenden, vorläufigen Nutzenbewertung neutral in dem Sinne, dass sie auf Grund der gegebenen Umstände weder einen Nutzen, noch Schaden für den Wirkstoff im Vergleich zu weiteren Bisphosphonaten untereinander formuliert.</p> <p>Allerdings muss hierbei im Weiteren auch das Folgende beachtet werden:</p> <p>Auch ohne die explizite Darstellung der Studienlage vergleichender Studien, gehört Risedronsäure in Bezug auf eine Frakturreduktion bei postmenopausalen Frauen (und auch bei Männern mit Osteoporose) zu den am besten belegten, medikamentösen Therapieoptionen. Für Risedronsäure wie auch für andere Bisphosphonate ist eine Reduktion von Frakturen über mindestens 3-5 Jahre nachgewiesen (DVO-Leitlinie).</p> <p>Nicht zuletzt wird Risedronsäure in der aktuellen DVO-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose mit höchsten Evidenzgraden hinsichtlich ihrer Therapieeffizienz bewertet (Evidenzgrad A jeweils für: Weniger Wirbelkörperfrakturen; weniger periphere Frakturen und für das Therapieziel weniger proximale Femurfrakturen; (DVO-Leitlinie).</p> <p>Auch international, auf europäischer Ebene, gehört Risedronsäure zu den am häufigsten eingesetzten pharmakologischen Interventionen in der Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und ist damit auch weiterhin den standardmäßigen Initial-therapeutika zuzurechnen (Kanis_2019).</p> <p>Zudem zeigen auch die Erkenntnisse neuer Darreichungsformen mit Risedronsäure, in magensaftresistenter Formulierung, eine vorteilhafte Wirkung in der Therapie der postmenopausalen Osteoporose</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>
	<p>(McClung_2013). Auch im Vergleich einer magensaftresistenten Formulierung von Risedronsäure mit weiteren oralen Bisphosphonaten fügen sich die Ergebnisse zu einem positiven Gesamtbild (Thomasius_2021).</p> <p>Der individuelle Nutzen und die Wirtschaftlichkeit einer Therapie mit Risedronsäure bleiben damit unbenommen.</p> <p>Zudem sind diesbezüglich und zur Unterstützung des zuvor gesagten auch die folgenden Publikationen zu beachten. Diese sind im Text der vorläufigen Nutzenbewertung an der betreffenden Stelle genannt, sind allerdings auch als Publikationen zum Support der Auswertung oder ggf. Kompensation von Daten recherchierbar:</p> <p><u>RBL004494 (Hooper et al. CLIMACTERIC 8: 251–262, 2005)</u>  Risedronate prevents bone loss in early postmenopausal women: a prospective randomized, placebo-controlled trial</p> <p>In dieser randomisierten, kontrollierten Studie über 24 Monate wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Risedronsäure in der Prävention eines Verlustes an Knochenmasse der Lendenwirbelsäule und des proximalen Femurs bei Frauen in der frühen Postmenopause untersucht. Risedronsäure beugte dabei dem Verlust an Knochenmasse bei Frauen in der frühen Postmenopause vor, war gut verträglich und stellte eine wirksame Wahl dar, um die Knochenmasse zu erhalten und Osteoporose vorzubeugen.</p> <p><u>RVE009093 / VERT MN (Reginster et al. Osteoporos Int (2000) 11:83–91)</u>  Randomized Trial of the Effects of Risedronate on Vertebral Fractures in Women with Established Postmenopausal Osteoporosis</p> <p>Ziel dieser randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie sollte die Bestimmung von Wirksamkeit und Sicherheit von Risedronsäure bei der Vorbeugung von Wirbelfrakturen bei postmenopausalen Frauen mit bestehender Osteoporose sein. Die multizentrische Studie, durchgeführt über drei Jahre an 80 Studienzentren in Europa und Australien, zeigt für Risedronsäure eine signifikante Steigerung der Knochendichte an Wirbelsäule und proximalem Femur innerhalb von sechs Monaten.</p> <p><u>ROE009493 / BMD MN (Fogelman et al. J Clin Endocrinol Metab 85: 1895–1900, 2000)</u>  Risedronate Reverses Bone Loss in Postmenopausal Women with Low Bone Mass: Results From a Multinational, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial</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>
	<p>Ziel der Studienärzte war es, die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Risedronsäure bei postmenopausalen Frauen mit geringer Knochenmasse zu untersuchen. Die Studie wurde über 24 Monate durchgeführt und zeigt, dass Risedronsäure die Knochendichte schnell und effektiv erhöht und von postmenopausalen Frauen mit geringer Knochenmasse gut vertragen wird, unabhängig der seit der Menopause vergangenen Zeit.</p> <p><u>HMR 4003B/4001(Delmas et al. J Clin Endocrinol Metab 92:1296–1304, 2007)</u>  Effect of Monitoring Bone Turnover Markers on Persistence with Risedronate Treatment of Postmenopausal Osteoporosis</p> <p>Da die Persistenz bei der Behandlung von Osteoporose gering, aber von besonderer Bedeutung für den maximalen Nutzen ist, war das Ziel der Studie, die Auswirkungen der ärztlichen Verstärkung der Therapietreue unter Verwendung von Knochenumsatzmarkern auf die Persistenz der Behandlung mit Risedronsäure zu bewerten. Eine Führung und Verstärkung der Therapie an Hand von Bone-Turnover-Markern war mit einer geringeren Inzidenz neuer radiologisch festgestellter Wirbelfrakturen verbunden.</p> <p><u>RVN1996052 / VERT NA (Harris et al. JAMA. 1999;282:1344-1352)</u>  Effects of Risedronate Treatment on Vertebral and Nonvertebral Fractures in Women With Postmenopausal Osteoporosis A Randomized Controlled Trial</p> <p>Eine eingehende Analyse und Betrachtung der Wirksamkeit und Sicherheit einer täglichen Behandlung mit Risedronsäure, sowie einer Verringerung des Risikos von Wirbel- und anderen Frakturen bei postmenopausalen Frauen mit nachgewiesener Osteoporose, war das Ziel dieser Studie. Die über drei Jahre in Nord-Amerika durchgeführte, multizentrische Studie konkludierte, dass eine Therapie mit Risedronsäure bei der Behandlung von Frauen mit manifester postmenopausaler Osteoporose wirksam und gut verträglich ist.</p> <p><u>RHN 009193 / RHE009293 (McClung et al. N Engl J Med, Vol. 344, No. 5)</u>  Effect of Risedronate on the Risk of Hip Fracture in Elderly Women</p> <p>Über drei Jahre ermittelte die Studie eine Steigerung der Knochenmineraldichte an 5445 Frauen mit Osteoporose. Altersspanne der Teilnehmerinnen war 70-79 Jahre. Risedronsäure reduzierte signifikant das Risiko einer Hüftfraktur bei älteren Frauen mit bestätigter Osteoporose.</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><u>(Mortensen et al. Clin Endocrinol Metab 83: 396–402, 1998)</u> Risedronate Increases Bone Mass in an Early Postmenopausal Population: Two Years of Treatment Plus One Year of Follow-Up</p> <p>Drei Schwerpunkte waren Ziel dieser randomisierten, placebokontrollierten, Studie: 1) Die Wirksamkeit von oraler Risedronsäure zur Vorbeugung von Knochenschwund bei gesunden, früh postmenopausalen Patientinnen mit normaler Knochenmasse, 2) die Auswirkung auf die Knochenmasse nach Beendigung der Behandlung, sowie 3) die Sicherheit und Verträglichkeit von Risedronat in der untersuchten Studienpopulation zu ermitteln.</p> <p>Nach zwei Jahren Behandlung zeigte Risedronat (5 mg täglich) eine Erhöhung der Knochenmasse und Risedronat (zyklisch 5 mg) verhinderte bei Frauen in der frühen Postmenopause mit normaler Knochendichte den Knochenschwund.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Änderung der oben zitierten Darstellung in: „Laut Angabe es aktuellen Zulassungsinhabers konnten die angefragten, vollständigen Studienberichte auf Grund diverser Produktübergänge fristwährend nicht vollumfänglich verfügbar gemacht werden.“</p> <p>Änderung der Darstellung an dieser und sinngemäß entsprechend an den weiteren Stellen im Text unter Einbeziehung des beiliegenden Erkenntnismaterials.</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.

- 1.) DVO-Leitlinie: Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der OSTEOPOROSE bei postmenopausalen Frauen und bei Männern Leitlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V.; 2017; Langfassung; AWMF-Register-Nr.: 183/001; Copyright © Dachverband Osteologie e.V.
- 2.) Kanis 2019: Kanis et al. Osteoporosis International (2019) 30:3–44; European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women
- 3.) McClung 2013: McClung MR, et al. Osteoporos Int. 2013;24:301-10 Treatment of postmenopausal osteoporosis with delayed-release risedronate 35 mg weekly for 2 years
- 4.) Thomasius\_2021: Thomasius et a. Osteoporos Int. 2022; 33(1): 217–228 ; Fracture rates and economic outcomes in patients with osteoporosis prescribed risedronate gastro-resistant versus other oral bisphosphonates: a claims data analysis
- 5.) RBL004494: Hooper et al. CLIMACTERIC 8: 251–262, 2005; Risedronate prevents bone loss in early postmenopausal women: a prospective randomized, placebo-controlled trial
- 6.) RVE009093 / VERT MN. Reginster et al. Osteoporos Int (2000) 11:83–91; Randomized Trial of the Effects of Risedronate on Vertebral Fractures in Women with Established Postmenopausal Osteoporosis
- 7.) ROE009493: Fogelman et al. J Clin Endocrinol Metab 85: 1895–1900, 2000; Risedronate Reverses Bone Loss in Postmenopausal Women with Low Bone Mass: Results From a Multinational, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial
- 8.) HMR 4003B/4001: Delmas et al. J Clin Endocrinol Metab 92:1296–1304, 2007; Effect of Monitoring Bone Turnover Markers on Persistence with Risedronate Treatment of Postmenopausal Osteoporosis
- 9.) RVN1996052 / VERT NA: Harris et al. JAMA. 1999;282:1344-1352; Effects of Risedronate Treatment on Vertebral and Nonvertebral Fractures in Women With Postmenopausal Osteoporosis A Randomized Controlled Trial
- 10.) RHN 009193 / RHE009293: McClung et al. N Engl J Med, Vol. 344, No. 5; Effect of Risedronate on the Risk of Hip Fracture in Elderly Women
- 11.) Mortensen et al. Clin Endocrinol Metab 83: 396–402, 1998; Risedronate Increases Bone Mass in an Early Postmenopausal Population: Two Years of Treatment Plus One Year of Follow-Up

**A.1.7 – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**

**Autorinnen und Autoren**

- Rasch, Andrej

## Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: A19-10

**Titel: Bisphosphonate, 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
<b>Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)</b>
<input checked="" type="checkbox"/> <b>im Namen folgender Institution / Organisation:</b> Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.
<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)

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>
Abschnitt 4.1 (S.7)	<p><u>Anmerkung:</u> Hinsichtlich der Ergebnisse der Informationsbeschaffung gibt das IQWiG an: „Die Informationsbeschaffung ergab 37 für die Fragestellung relevante randomisierte kontrollierte Studien. Die letzte Suche in bibliografischen Datenbanken fand am 04.12.2019 und in Studienregistern am 08.01.2020 statt.“ Die letzte Suche nach Literatur fand somit vor rund 2,5 Jahren statt. Dies stellt die Aktualität und damit auch die Aussagesicherheit der Nutzenbewertung in Frage.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Informationsbeschaffung sollte aktualisiert werden. Das Datum der letzten Literatursuche sollte nicht länger als 3 Monate zurückliegen, was den Vorgaben an die pharmazeutischen Unternehmen in der Nutzenbewertung nach §35a SGB V entsprechen würde.</p>
A3.3.1, A3.3.2	<p><u>Anmerkung:</u> Hinsichtlich der metaanalytischen Fassung in der Nutzenbewertung ist es nicht direkt nachvollziehbar, inwiefern die mögliche Heterogenität untersucht und bewertet wurde (z.B. bei der metaanalytischen Zusammenfassung der Denosumab-Studien mit u.a. unterschiedlicher Studiendauer).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Prüfung der Heterogenität sollte deutlicher beschrieben werden. Anderenfalls steht die Anwendung und die Aussagekraft der durchgeführten Metaanalysen mit festem Effekt sowie der metaanalytischen Zusammenfassung per se in Frage.</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.*