

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Romosozumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 11.03.2020 übermittelt.

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Romosozumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei postmenopausalen Frauen mit manifester Osteoporose und deutlich erhöhtem Frakturrisiko.

Tabelle 2 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Romosozumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Behandlung von postmenopausalen Frauen mit manifester Osteoporose und deutlich erhöhtem Frakturrisiko	Alendronsäure oder Risedronsäure oder Zoledronsäure oder Denosumab oder Teriparatid
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. Eine ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D wird vorausgesetzt. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Der G-BA hat Alendronsäure oder Risedronsäure oder Zoledronsäure oder Denosumab oder Teriparatid als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Der pU weicht insofern von der Festlegung des G-BA ab, als er Teriparatid nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benennt. Dies hat für die vorliegende Nutzenbewertung keine Konsequenz, da der pU sich für Alendronsäure entscheidet.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 2 Jahren herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Ergebnisse

Studienpool und Studiencharakteristika

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Romosozumab wird die Studie ARCH eingeschlossen. Dabei handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studie zum Vergleich von Romosozumab gefolgt von Alendronsäure gegenüber Alendronsäure. In die Studie wurden postmenopausale Frauen (keine vaginale Blutung oder Schmierblutung innerhalb von 12 Monaten vor dem Screening) eingeschlossen, die mindestens eines der beiden folgenden Knochenmineraldichte(BMD)- und Fraktur-Kriterien erfüllten:

- BMD T-Score $\leq -2,5$ an der Hüfte oder am Oberschenkelhals und entweder mindestens 1 mittlere oder schwere vertebrale Fraktur oder mindestens 2 leichte vertebrale Frakturen
- BMD T-Score $\leq -2,0$ an der Hüfte oder am Oberschenkelhals und entweder mindestens 2 mittlere oder schwere vertebrale Frakturen oder 1 Fraktur des proximalen Oberschenkels, die innerhalb von 3 bis 24 Monaten vor der Randomisierung auftrat

In die Studie wurden insgesamt 4093 Patientinnen eingeschlossen und stratifiziert nach Alter (< 75 Jahre / ≥ 75 Jahre) entweder einer Behandlung mit Romosozumab für 12 Monate (N = 2046) oder einer Behandlung mit Alendronsäure (N = 2047) randomisiert zugeteilt. Ab Monat 12 erfolgte eine Behandlung mit Alendronsäure in beiden Studienarmen. Die ursprüngliche Verblindung der Zuteilung zur Behandlung mit Romosozumab oder Alendronsäure in den ersten 12 Studienmonaten blieb bestehen. Die Behandlungsdauer betrug für alle Patientinnen mindestens 24 Monate ab dem Zeitpunkt der Randomisierung. Die Behandlung mit Romosozumab und Alendronsäure erfolgte entsprechend den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation.

Als Begleitmedikation erhielten die Patientinnen in der Studie täglich mindestens 500 bis 1000 mg Kalzium und 600 bis 800 Internationale Einheit (I.E.) Vitamin-D-Supplemente. Bei einem Serum-25(OH)-Vitamin-D-Level zwischen 20 und 40 ng/ml zum Screeningzeitpunkt erhielten die Patientinnen eine initiale Sättigungsdosis von 50 000 bis 60 000 I. E. Vitamin D nach der Randomisierung. Bei Serum-25(OH)-Vitamin-D-Level über 40 ng/ml zum Screeningzeitpunkt war die Gabe einer initialen Sättigungsdosis von Vitamin D im Ermessen der Prüffärztin / des Prüfarztes möglich. Gemäß Studienprotokoll konnten die Prüffärztinnen und Prüfarzte im Studienverlauf die Dosierungen von Kalzium und Vitamin D je nach Bedarf der Patientinnen erhöhen oder reduzieren. Die genannten Dosierungen von Kalzium und Vitamin D liegen zwar unterhalb der in nationalen und internationalen Osteoporose-Leitlinien empfohlenen täglichen Dosierungen von 700 bis 1200 mg Kalzium sowie 800 bis 1000 I.E. Vitamin D, diese Abweichung in der Studie ARCH führt allerdings nicht zum Ausschluss der Studie aus der Nutzenbewertung.

Primäre Endpunkte der Studie waren das Auftreten neuer klinischer Frakturen und neuer vertebraler Frakturen. Weitere patientenrelevante Endpunkte waren die Gesamtmortalität sowie Endpunkte der Endpunktkategorien Morbidität und Nebenwirkungen.

Die in die Studie eingeschlossenen Patientinnen waren im Mittel 74 Jahre alt und befanden sich seit ca. 27 Jahren in der Postmenopause; etwa 96 % hatten zu Studienbeginn eine prävalente vertebrale Fraktur und bei etwa 99 % der Patientinnen war im Alter von ≥ 55 Jahren eine osteoporotische (schließt vertebrale und nicht vertebrale Frakturen ein) Fraktur aufgetreten.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der erhobenen Endpunkte mit verwertbaren Daten wird als niedrig eingestuft. Der Endpunkt nicht major nicht vertebrale Frakturen wurde nicht separat ausgewertet, der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden nicht erhoben. Für die Endpunkte stärkster Schmerz (erhoben über Item 3 des Modified Brief Pain Inventory Short Form [mBPI-SF]), Gesundheitszustand (gemessen über die visuelle Analogskala [VAS] des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions [EQ-5D]) sowie symptomatische atypische Oberschenkelfrakturen liegen keine verwertbaren Daten vor.

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Romosozumab im Vergleich zu Alendronsäure, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Klinische vertebrale Frakturen

Für den Endpunkt klinische vertebrale Frakturen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Romosozumab gefolgt von Alendronsäure. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Romosozumab im Vergleich zu Alendronsäure.

Major nicht vertebrale Frakturen

Für den Endpunkt major nicht vertebrale Frakturen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Romosozumab gefolgt von Alendronsäure. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Romosozumab im Vergleich zu Alendronsäure.

Nicht major nicht vertebrale Frakturen

Der Endpunkt nicht major nicht vertebrale Frakturen wurde nicht separat ausgewertet. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Romosozumab im Vergleich zu Alendronsäure, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Stärkster Schmerz (mBPI-SF)

Für den Endpunkt Schmerz, erhoben über Item 3 (stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden) des mBPI-SF, liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt

kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Romosozumab im Vergleich zu Alendronsäure, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen über die VAS des EQ-5D, liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für diesen Endpunkt für einen Zusatznutzen von Romosozumab im Vergleich zu Alendronsäure, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie ARCH wurde kein geeignetes Instrument verwendet, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität abzubilden. Es ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Romosozumab im Vergleich zu Alendronsäure, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, Abbruch wegen UEs, Osteonekrose des Kiefers und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Systemorganklasse [SOC], UEs)

Für die Endpunkte SUEs, Abbruch wegen UEs, Osteonekrose des Kiefers und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Romosozumab im Vergleich zu Alendronsäure, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Symptomatische atypische Oberschenkelfrakturen

Für den Endpunkt symptomatische atypische Oberschenkelfrakturen liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Romosozumab im Vergleich zu Alendronsäure, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Romosozumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau ergeben sich ausschließlich positive Effekt für Romosozumab gegenüber Alendronsäure. Diese bestehen aus einem Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunkt der klinischen vertebrealen Frakturen sowie einem Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für den Endpunkt der major nicht vertebrealen Frakturen.

Zusammenfassend gibt es für postmenopausale Frauen mit manifester Osteoporose und deutlich erhöhtem Frakturrisiko einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Romosozumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Alendronsäure.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Romosozumab.

Tabelle 3: Romosozumab^a – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung von postmenopausalen Frauen mit manifester Osteoporose und deutlich erhöhtem Frakturrisiko ^c	Alendronsäure oder Risedronsäure oder Zoledronsäure oder Denosumab oder Teriparatid	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
a. In der Studie ARCH wurde Romosozumab ausschließlich gefolgt von Alendronsäure untersucht. b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. Eine ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D wird vorausgesetzt. c. bezieht sich auf Patientinnen mit manifester Osteoporose und bedeutsam erhöhten Frakturrisiko wie in der Studie ARCH definiert G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.