

I 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 Abaloparatid gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.04.2024 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Abaloparatid im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Abaloparatid

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
postmenopausale Frauen mit Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko ^b	<ul style="list-style-type: none">▪ Alendronsäure oder▪ Risedronsäure oder▪ Zoledronsäure oder▪ Denosumab oder▪ Romosozumab (Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko) oder▪ Teriparatid

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

b. Gemäß G-BA wird eine ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D vorausgesetzt.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Der pU benennt ausschließlich Romosozumab und Teriparatid als zweckmäßige Vergleichstherapie und weicht damit von der Festlegung des G-BA ab. Dies ist insofern ohne weitere Relevanz für die vorliegende Nutzenbewertung, da der pU in seiner Informationsbeschaffung alle vom G-BA angegebenen Optionen berücksichtigt.

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 24 Monaten herangezogen.

Ergebnisse

Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie ACTIVE

Die Studie ACTIVE ist eine abgeschlossene, dreiarmlige, randomisierte, teilverblindete, multizentrische Phase-III-Studie zum Vergleich von Abaloparatid mit entweder Teriparatid oder Placebo bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko. Der Abaloparatid-Arm und der Placeboarm waren verblindet, während der Teriparatid-Arm unverblindet war. In die Studie eingeschlossen wurden postmenopausale Frauen im Alter von 50 bis einschließlich 85 Jahren mit Osteoporose.

In die Studie wurden insgesamt 2463 Frauen eingeschlossen und durch unstratifizierte Randomisierung im Verhältnis 1:1:1 einer Behandlung mit Abaloparatid (N = 824), Teriparatid (N = 818) oder Placebo (N = 821) zugeteilt. Im Rahmen regulatorischer Audits wurden in 2 Studienzentren Abweichungen von Grundsätzen der guten klinischen Praxis (GCP) festgestellt. Die EMA hat daher im Rahmen des europäischen Zulassungsverfahrens vorgegeben, diese 2 Studienzentren von der Auswertung der Studie auszuschließen. Dies führte zu einer Verringerung der Analysepopulation auf 2070 Teilnehmerinnen (Abaloparatid-Arm N = 696, Teriparatid-Arm N = 686, Placeboarm N = 688). Der pU stellt in Modul 4 A seines Dossiers sowohl die Ergebnisse der Analysepopulation exklusive dieser 2 Studienzentren als auch die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie dar.

Nach Abschluss einer Behandlung über 18 Monate im Rahmen der Studie ACTIVE konnten Patientinnen des Abaloparatid-Arms und des Placeboarms, nicht jedoch des Teriparatid-Arms, in die anschließende Verlängerungsstudie ACTIVExtend eingeschlossen werden. Bei dieser handelt es sich um eine abgeschlossene, nicht randomisierte, offene Studie, in deren Rahmen die Patientinnen für bis zu 24 Monate mit Alendronsäure behandelt werden konnten. Patientinnen des Teriparatid-Arms der Studie ACTIVE konnten in die Studie ACTIVExtend nicht eingeschlossen werden und wurden nicht weiter beobachtet.

Studie für Nutzenbewertung nicht geeignet

Die vom pU vorgelegte Studie ACTIVE ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Abaloparatid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Grund hierfür ist, dass die Mindestdauer von 24 Monaten nicht umgesetzt ist. Abweichend davon betrachtet der pU Studien mit einer Mindestdauer von 18 Monaten als relevant und begründet dies damit, dass dies die maximale Gesamtbehandlungsdauer von Abaloparatid gemäß Fachinformation vollständig abbildet. Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Eine sachgerechte Mindestdauer von 24 Monaten hätte ungeachtet der maximalen Gesamtbehandlungsdauer von Abaloparatid erreicht werden können, wenn die Beobachtung im Rahmen der Studie unter adäquater Folgetherapie fortgesetzt worden wäre. Zudem kann die Vergleichstherapie Teriparatid gemäß Fachinformation für eine maximale Gesamtbehandlungsdauer von 24 Monaten eingesetzt werden. Patientinnen des Teriparatid-

Arms der Studie ACTIVE wurden jedoch nach 18 Monaten im Rahmen der Studie nicht weiter mit Teriparatid behandelt und nicht weiter beobachtet. Die maximale Gesamtbehandlungsdauer mit Teriparatid konnte daher im Rahmen der Studie ACTIVE nicht ausgeschöpft werden. Daher ist die Studie ACTIVE für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.

In die an ACTIVE anschließende Verlängerungsstudie ACTIVEExtend konnten Patientinnen des Teriparatid-Arms nicht eingeschlossen werden. Zudem könnte durch einen im Studienprotokoll vorgegebenen Wechsel von Teriparatid zu Alendronsäure nach 18 Monaten die gemäß Fachinformation mögliche maximale Behandlungsdauer mit Teriparatid von 2 Jahren nicht erreicht werden. Daher liegen auch unter Berücksichtigung der Studie ACTIVEExtend insgesamt keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vor.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abaloparatid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
postmenopausale Frauen mit Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alendronsäure oder ▪ Risedronsäure oder ▪ Zoledronsäure oder ▪ Denosumab oder ▪ Romosozumab (Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko) oder ▪ Teriparatid 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA wird eine ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D vorausgesetzt. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.