

**Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft**  
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft zur frühen  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Abaloparatid  
Osteoporose, postmenopausale Frauen**

Berlin, den 05. August 2024

[www.akdae.de](http://www.akdae.de)

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)  
Bundesärztekammer  
Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik  
Herbert-Lewin-Platz 1  
10623 Berlin

**Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Abaloparatid (Osteoporose, postmenopausale Frauen) zur**

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1820,  
Osteoporose

Auftrag: A24-41, Version 1.0, Stand: 02.07.2024:

[https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7606/2024-04-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_A-baloparatid\\_D-1053.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7606/2024-04-15_Nutzenbewertung-IQWiG_A-baloparatid_D-1053.pdf)

G-BA Vorgangsnummer 2024-04-15-D-1053:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1071>

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>TEIL 1: Allgemeine Aspekte</b> .....	<b>4</b>
Arzneimittel.....	4
<b>TEIL 2: Spezifische Aspekte</b> .....	<b>4</b>
Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) .....	4
Eingeschlossene Studien.....	5
Eignung der Studien zur Nutzenbewertung .....	5
Endpunkte.....	6
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	7
Fazit .....	7
Literaturverzeichnis .....	7

## TEIL 1: Allgemeine Aspekte

### Arzneimittel

Abaloparatid ist seit 2022 zugelassen zur Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko.

Abaloparatid ist ein synthetisches Peptid mit hoher Homologie zum Parathormon-verwandten Peptid (PTHrP). Bei pulsatiler Aktivierung des Parathormon-1-Rezeptor-Signalwegs stimuliert Abaloparatid vorwiegend die Osteoblasten. Abaloparatid wird deshalb den osteoanabolen, d. h. knochenbauenden, Wirkstoffen zugeordnet.

## TEIL 2: Spezifische Aspekte

### Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der Zusatznutzen von Abaloparatid wird bewertet bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko. Die genaue Fragestellung der Nutzenbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.8]

**Tabelle 1:** Fragestellung der Nutzenbewertung von Abaloparatid

Patientenpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
postmenopausale Frauen mit Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko <sup>b</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Alendronsäure oder</li><li>• Risedronsäure oder</li><li>• Zoledronsäure oder</li><li>• Denosumab oder</li><li>• Romosozumab (Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko) oder</li><li>• Teriparatid</li></ul>
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.	
b. Gemäß G-BA wird eine ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D vorausgesetzt	

Die verfügbaren Wirkstoffe zur medikamentösen Osteoporose-Behandlung haben unterschiedlich starke Effekte auf verschiedene Frakturarten (Wirbelkörperfrakturen, proximale Femurfrakturen, periphere Frakturen). Zudem unterscheiden sie sich bezüglich des Nebenwirkungsspektrums, der nachgewiesenen Wirkungsdauer und der Einnahmemodalität. Die aktuelle Leitlinie des DVO (Dachverband Osteologie) (1) spricht für Alendronsäure, Risedronsäure, Zoledronsäure, Denosumab, Romosozumab und Teriparatid eine starke Empfehlung aufgrund der vorliegenden Evidenz aus. Systemische Östrogene/Gestagene sollen nur bei Unverträglichkeit oder Kontraindikationen gegenüber den anderen Wirkstoffen zur Therapie der Osteoporose eingesetzt werden. Laut DVO-Leitlinie soll bei einem absoluten Frakturrisiko oberhalb der osteoanabolen Schwelle (ab 10 %/3 Jahre) eine osteoanabol wirksame Substanz (Teriparatid oder Romosozumab) gewählt werden.

### **Eingeschlossene Studien**

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legt die dreiarmlige, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie ACTIVE vor. Diese verglich über 18 Monate Abaloparatid 80 µg mit Teriparatid 20 µg oder Placebo. Begleitend erfolgte eine Substitution mit Kalzium- und Vitamin-D-Präparaten. Der Abaloparatid-Arm und der Placebo-Arm waren verblindet, während der Teriparatid-Arm unverblindet war. Primärer Endpunkt der Studie war das Auftreten neuer Wirbelfrakturen im Vergleich zwischen Abaloparatid und Placebo. Für die Nutzenbewertung zieht der pU den Vergleich zwischen Abaloparatid und Teriparatid heran. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.9–10; Dossier pU, Modul 4A, S. 70–95]

In zwei Studienzentren wurden Abweichungen von Grundsätzen der guten klinischen Praxis (GCP) festgestellt. Im europäischen Zulassungsverfahren wurden diese zwei Studienzentren von der Analyse ausgeschlossen. Der pU legt auch für die Nutzenbewertung eine entsprechend angepasste Auswertung vor. Hierdurch verringert sich die Analysepopulation um 16 % (Abaloparatid-Arm: n = 696, Teriparatid-Arm: n = 686).

Eine Studienteilnahme war möglich für postmenopausale Frauen zwischen 49 und 86 Jahren, die eine Knochenmineraldichte (BMD) mittels DXA-T-Score zwischen -5,0 und einschließlich -2,5 an der Lendenwirbelsäule oder am Schenkelhals aufwiesen und in den letzten fünf Jahren mindestens zwei leichte vertebrale Frakturen, eine mittelschwere vertebrale Fraktur oder eine nicht vertebrale Fraktur mit geringem Trauma erlitten hatten (Details zu den Frakturkriterien siehe Modul 4A, S. 81). Frauen über 65 Jahren konnten bereits bei einem T-Score  $\leq -2,0$  (bei Erfüllung der Frakturkriterien) bzw. auch ohne vorhergehende Fraktur (bei einem T-Score  $\leq -3,0$ ) eingeschlossen werden. Wichtige Ausschlusskriterien waren mehr als vier vertebrale Frakturen in der Vorgeschichte sowie eine Vorbehandlung mit selektiven Östrogenrezeptormodulatoren oder Kortikosteroiden in den letzten zwölf Monaten.

Knapp die Hälfte der Teilnehmerinnen war aus Europa. Die eingeschlossenen Patientinnen waren im Mittel 70 Jahre alt. Der T-Score lag im Median bei -3,0 (Lendenwirbel) bzw. -2,2 (Schenkelhals). Etwa ein Drittel der Patientinnen hatte vor Studieneinschluss keine vertebrale oder klinische Fraktur erlitten. Bei einem relevanten Anteil der Patientinnen lag somit keine manifeste Osteoporose vor.

### **Eignung der Studien zur Nutzenbewertung**

Aus Sicht des IQWiG ist die Studie ACTIVE für die Nutzenbewertung ungeeignet, da sie nicht die vorgegebene Mindestdauer von 24 Monaten erfüllt. Die zu kurze Studiendauer von ACTIVE schränkt die Beurteilbarkeit der Effektivität und Sicherheit von Abaloparatid ein. Zudem ist der Komparator Teriparatid zugelassen für eine Behandlungsdauer von 24 Monaten. In der Studie ACTIVE wurde die maximale Therapiedauer von Teriparatid nicht ausgeschöpft und hierdurch die volle Wirkstärke des Komparators nicht sichtbar. Die AkdÄ stimmt der Einschätzung des IQWiG zu, dass die Mindestdauer von 24 Monaten durch eine sequenzielle Behandlung erreichbar gewesen wäre, beispielsweise durch die Gabe von Bisphosphonaten im Anschluss an die Therapie mit Abaloparatid. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.x10–I.11; Dossier pU, Modul 4A, S. 82–84; S. 96–98]

Die Beurteilbarkeit der Studie ACTIVE ist durch erhebliche methodische Limitationen eingeschränkt. Die Studie ACTIVE war für einen Wirksamkeitsvergleich zwischen Abaloparatid und Placebo ausgelegt, nicht für einen Wirksamkeitsvergleich zwischen Abaloparatid und Teriparatid. Im Vergleich zwischen Abaloparatid und Teriparatid bestand eine ausreichende statistische Power nur für Veränderungen der BMD und für das Auftreten von Hyperkalzämien. Die Berichterstattung unerwünschter Ereignisse (UE) unterliegt dabei einem Verzerrungsrisiko, da der Teriparatid-Arm nicht verblindet war. Die Aussagekraft der Studie wird weiter reduziert durch den Ausschluss von zwei Studienzentren, die zu einer Verringerung der Studienpopulation um 16 % führte. Bei 16 % (Abaloparatid-Arm) bzw. 13 % (Teriparatid-Arm) der Patientinnen fehlte außerdem eine radiologische Untersuchung nach der Baseline. Insgesamt liegen bei fast 30 % der ursprünglich randomisierten Patientinnen keine verwertbaren Daten für die Analyse des primären Endpunktes vor. Zudem brach ein hoher Anteil der Teilnehmerinnen die Studie ab. Die Abbruchquote war unter Abaloparatid höher als unter Teriparatid (27 % vs. 20 %). Es ist unklar, inwieweit diese Studienabbrüche die Vergleichbarkeit der Studienpopulationen beeinträchtigen. Zusammenfassend stellt die Studie ACTIVE aus Sicht der AkdÄ keine geeignete Datengrundlage für die Nutzenbewertung dar.

### Endpunkte

In der Studie ACTIVE ereigneten sich im Abaloparatid- und Teriparatid-Arm nur wenige vertebrale (Ereignisrate < 1 %) und nicht-vertebrale Frakturen (Ereignisrate etwa 2 %) über die Studiendauer von 18 Monaten. Die Häufigkeit unterschied sich nicht zwischen den Studienarmen (siehe Tabelle 2). [Dossier pU, Modul 4A, S. 99–226]

**Tabelle 2:** Wirksamkeit von Abaloparatid in der Studie ACTIVE

	Abaloparatid	Teriparatid	RR/HR (95 % CI p-Wert)
mindestens 1 neue vertebrale Fraktur	3 (0,5 %)	4 (0,7 %)	RR 0,77 (0,17–3,43) p = 1,000
nicht vertebrale Frakturen*	15 (2,2 %)	12 (1,7 %)	HR 1,30 (0,61–2,79) p = 0,4919
jegliche klinische Frakturen	21 (3,0 %)	21 (3,1 %)	HR 1,04 (0,57–1,90) p = 0,9037
*keine Frakturen im Zusammenhang mit einem schweren Trauma (genaue Definition siehe Modul 4A, Tabelle 4-33, S.117)			
CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; RR: relatives Risiko			

In der für die Nutzenbewertung relevanten Studienpopulation traten insgesamt fünf Todesfälle auf (drei unter Abaloparatid, zwei unter Teriparatid). Schwerwiegende UE (SUE) traten unter Abaloparatid und Teriparatid gleich häufig auf. Therapieabbrüche aufgrund von UE waren unter Abaloparatid signifikant häufiger als unter Teriparatid (9,8 % vs. 6,7 %; RR 1,46; 95 % Konfidenzintervall [CI] 1,02–2,23). Kardiale Ereignisse jeglicher Schwere traten unter Abaloparatid etwa doppelt so häufig auf wie unter Teriparatid (11,7 % vs. 6,3 %). Dieser Behandlungsunterschied war signifikant (RR 1,86; 95 % CI 1,31–2,65). Dabei waren

Palpitationen mehr als dreimal so häufig unter Abaloparatid als unter Teriparatid (5,6 % vs. 1,7 %). Signifikant häufiger unter Abaloparatid war außerdem Übelkeit (8,5 % vs. 5,4 %), die unter Abaloparatid auch häufiger zum Therapieabbruch führte als unter Teriparatid (1,6 % vs. 0,4 %). Ein statistisch signifikanter Vorteil für Abaloparatid bestand bezüglich des Auftretens von Hyperkalzämien (1,6 % vs. 4,1 %; RR 0,39; 95 % CI 0,19–0,77). Die Hyperkalzämie erforderte in beiden Studienarmen nur selten eine Anpassung der Studienmedikation (Abaloparatid vs. Teriparatid: 0,3 % vs. 0,9 %). Bis auf ein Ereignis im Teriparatid-Arm waren die Hyperkalzämien nicht schwerwiegend. Die klinische Relevanz sowohl der Hyperkalzämien als auch der Palpitationen ist aktuell unklar. Seltene und spät auftretende SUE – insbesondere das Risiko für Osteosarkome – lassen sich mangels ausreichender Daten nicht beurteilen.

### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Soweit beurteilbar, zeigen die vorliegenden Daten keinen Vorteil von Abaloparatid gegenüber Teriparatid hinsichtlich der Vermeidung von vertebrealen oder nicht vertebrealen Frakturen. Unter Abaloparatid scheinen Hyperkalzämien seltener aufzutreten als unter Teriparatid, unerwünschte kardiale Ereignisse hingegen häufiger. Das IQWiG sieht einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da der pU keine geeigneten Daten vorlegen kann. Die AkdÄ bewertet die Evidenz ebenfalls als unzureichend. Die Studie ACTIVE ist aufgrund ihrer zu kurzen Studiendauer und der oben erläuterten methodischen Limitationen nicht als Datengrundlage für die Nutzenbewertung geeignet.

### **Fazit**

Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass der **Zusatznutzen** von Abaloparatid bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko **nicht belegt** ist.

### **Literaturverzeichnis**

1. Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e. V. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und Männern ab dem 50. Lebensjahr: <https://leitlinien.dv-osteologie.org/wp-content/uploads/2024/02/DVO-Leitlinie-zur-Diagnostik-und-Therapie-der-Osteoporose-Version-2.1.-2023-002.pdf> (letzter Zugriff: 24. Juli 2024). Langfassung V 2.1 AWMF-Register-Nr, 183/001; 2023.