



## **(21788) TYMLOS, Labatec Pharma SA**

### **Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Mai 2025**

#### **1 Zulassung Swissmedic**

TYMLOS wurde von Swissmedic per 7. März 2024 mit folgender Indikation zugelassen:

*„Behandlung von Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko.“*

#### **2 Beurteilung der Wirksamkeit**

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

##### **Wirkmechanismus<sup>1</sup>**

Abaloparatid ist ein Peptid mit 34 Aminosäuren, das zu 41 % mit dem Parathormon [PTH(1-34)] und zu 76 % mit dem mit dem Parathormon verwandten Peptid [PTHrP(1-34)] homolog ist und ein Aktivator des PTH1-Rezeptor-Signalwegs ist. Abaloparatid stimuliert die Knochenneubildung an der trabekulären und kortikalen Knochenoberfläche durch Anregung der osteoblastischen Aktivität. Abaloparatid bewirkt eine vorübergehende und begrenzte Zunahme der Knochenresorption und eine Erhöhung der Knochendichte.

##### **Krankheitsbild<sup>1</sup>**

Osteoporose ist eine weit verbreitete Krankheit, die mit einer verminderten Knochenstärke einhergeht und das Risiko von Frakturen (häufig Wirbelbrüche, Unterarm- und Hüftfrakturen). Bis zum Auftreten einer Fraktur gibt es in der Regel keine Symptome. Chronische Schmerzen und eine eingeschränkte Mobilität können klinische Folgen von Frakturen sein. Hüftfrakturen wurden auch mit einer erhöhten Sterblichkeit in Verbindung gebracht.

Mit zunehmendem Alter nimmt die Knochenmineraldichte (BMD) ab und die Prävalenz der Osteoporose steigt. In den Vereinigten Staaten (USA), Europa und Japan sind etwa 75 Millionen Menschen von Osteoporose betroffen. Unter Verwendung der WHO-Kriterien, haben 30 % der postmenopausalen kaukasischen Frauen Osteoporose an der Hüfte, der Lendenwirbelsäule oder dem distalen Unterarm. Bis im Alter von 80 Jahren sind 70 % der Frauen an der Hüfte, der Lendenwirbelsäule oder dem distalen Unterarm osteoporotisch. Die Prävalenz der Osteoporose, gemessen an der BMD und unter Verwendung der Referenzwerte der jungen Bevölkerung, variiert je nach Region. In Schweden wurden 6,3 % der Männer und 21,2 % der Frauen zwischen 50 und 80 Jahren als osteoporotisch eingestuft. Als osteoporotisch eingestuft sind bei den 80- bis 84-Jährigen 16,6 % der Männer und 47,2 % der Frauen. Osteoporose verursacht jährlich weltweit etwa 9 Millionen Frakturen, und das Risiko, eine osteoporotische Fraktur zu erleiden, steigt mit dem Alter exponentiell an, da die BMD abnimmt und andere altersbedingte Faktoren, z. B. die Häufigkeit von Stürzen zunehmen. Daher führt die steigende Lebenserwartung zu einer steigenden Anzahl osteoporotischer Frakturen (Szulc & Bouxsein, 2010).

<sup>1</sup> EMA Assessment report 13. Oktober 2022, [Eladynos](#)

Osteoporose ist eine der wichtigsten nicht übertragbaren Krankheiten der Gegenwart und wird in Zukunft deutlich zunehmen (Hernlund et al., 2013).

Fragile Frakturen sind für die betroffenen Patienten mit erheblichen Schmerzen und Leiden, Behinderungen und sogar mit dem Tod verbunden.

Osteoporose wird klinisch anhand der BMD definiert; auf der Grundlage des Verhältnisses von Frakturrisiko und BMD wurden von der WHO (2007) zwei Schwellenwerte für die BMD festgelegt:

- «Osteoporose» bezeichnet einen Wert für die BMD, der gleich oder weniger als 2,5 Standardabweichungen (SD) unter dem Mittelwert für junge Erwachsene liegt (T-Score  $\leq -2,5$  SD).
- «Schwere» Osteoporose bezeichnet eine Osteoporose im Sinne der obigen Definition bei Vorliegen von einer oder mehreren dokumentierten Fragilitätsfrakturen

Klinisch wird die Knochenstärke durch nicht-invasive Bewertung der BMD mittels Dual-Energy-Röntgen Absorptiometrie (DXA) geschätzt, da zahlreiche epidemiologische Studien bestätigen, dass eine niedrige BMD zu den stärksten Risikofaktoren für Frakturen gehört. Wie von der WHO empfohlen, basiert die klinische Diagnose von Osteoporose auf BMD Messungen und das Vorhandensein von Frakturen. Für diese Diagnosekriterien wird die BMD in einen T-Score umgerechnet, der die Anzahl der SD über oder unter dem Mittelwert bei gesunden jungen Erwachsenen widerspiegelt. Die Schwellenwerte für jede Kategorie sind in der folgenden Tabelle 1 aufgeführt (Szulc & Bouxsein, 2010).

**Table 1. WHO criteria for clinical diagnosis of osteoporosis**

BMD T-score	Diagnosis
T-score $\geq -1$	Normal
$-1 > \text{T-score} > -2.5$	Low bone mass
T-score $\leq -2.5$	Osteoporosis
T-score $\leq -2.5$ with existing fracture	Severe osteoporosis

### Standard of Care<sup>1</sup>

Das Hauptziel der pharmakologischen Osteoporosebehandlung ist die Verringerung des Risikos osteoporotischer Frakturen. Gegenwärtig gibt es zwei therapeutische Ansätze zur Behandlung der Osteoporose; eine besteht darin, den Knochenverlust mit einem antiresorptiven Medikament zu verringern, die andere darin, die Knochenneubildung und die BMD mit einer knochenaufbauenden Therapie zu fördern. Antiresorptive Wirkstoffe sind z. B. Östrogene und selektive Östrogenrezeptor Modulatoren, Anti-RANK-Liganden-Antikörper und Bisphosphonate. Sie hemmen die knochenabbauende Aktivität der Osteoklasten, während eine anabole Therapie wie Teriparatid und Abaloparatid die Produktion und Aktivität der Osteoblasten an, wodurch die BMD durch den Aufbau neuer Knochen erhöht wird.

Abkürzungen	
ABL	Abaloparatid
ALN	Alendronate
BMD	Knochenmineraldichte
DXA	Dual-Energy-Röntgen Absorptiometrie
EKG	Elektrokardiogramm
NMA	Network Meta Analysis
NVF	nicht-vertebrale Frakturen
PBO	Placebo
PTH	Parathormon
ROMO	Romosozumab (EVENITY)
RRR	relative Risikoreduktion
SD	Standardabweichungen
TPTD	Teriparatid (FORSTEO)
TEAE	behandlungsbedingten Nebenwirkungen
VF	vertebrale Frakturen

## Studienlage

Es wurden folgende Studien eingereicht:

- Studie 1 «ACTIVE»: Pivotal randomisierte, kontrollierte Phase 3 Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Abaloparatid im Vergleich zu Placebo und im open-label zu Teriparatid untersucht.
- Studie 2 «ACTIVEExtend»: Verlängerungsstudie von 24 Monaten der ACTIVE Studie, in der die Patienten nach erfolgreichem Abschluss der 18 Monate mit Abaloparatid in eine open-label Behandlung mit Alendronat weitertherapiert werden konnten.
- Studie 3 «ACTIVE-J»: randomisierte und placebokontrollierte Phase 3 Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Abaloparatide in japanischen Patientinnen untersucht. Diese Studie wird hier nicht im Detail zusammengefasst, da die japanischen Patientinnen nicht die Population in der Schweiz repräsentiert. Die Studie zeigte ähnliche Resultate im Vergleich zur «ACTIVE»-Studie.

### **Studie 1– Miller, P. (2016). Effect of Abaloparatide vs Placebo on New Vertebral Fractures in Postmenopausal Women With Osteoporosis. JAMA, 316 (7), 722-733 (ACTIVE)**

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte Phase 3 Studie, die die Wirksamkeit von Abaloparatid im Vergleich zu Placebo bei der Verringerung neuer Wirbelfrakturen bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose untersuchte.

Relevante Einschlusskriterien:

- Gesunde, ambulante, postmenopausale ( $\geq 5$  Jahre) Frauen im Alter von 50 bis 85 Jahren (inklusive) mit einer Osteoporose-Diagnose
- Die Frauen müssen eine Knochenmineraldichte (BMD T-Score)  $\leq -2,5$  und  $> -5,0$  an der Lendenwirbelsäule oder Hüfte (Schenkelhals) per Dual-Energie-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) aufweisen und radiologische Nachweise von 2 oder mehr leichten oder einer oder mehr moderaten Frakturen der Lenden- oder Brustwirbel haben, oder eine Anamnese von Niedrigtrauma-Frakturen des Unterarms, Oberarmknochens, Kreuzbeins, Beckens, Hüfte, Oberschenkelknochens oder Schienbeinknochens innerhalb der letzten 5 Jahre.
- Postmenopausale Frauen über 65 Jahre, die die oben genannten Fraktur-Kriterien erfüllen, aber einen T-Score  $\leq -2,0$  und  $> -5,0$  haben, können ebenfalls aufgenommen werden. Frauen über 65 Jahre, die die Fraktur-Kriterien nicht erfüllen, können auch aufgenommen werden, wenn ihr T-Score  $\leq -3,0$  und  $> -5,0$  ist.
- Normale körperliche Untersuchung, Vitalzeichen, Elektrokardiogramm (EKG) und Anamnese
- Laborwerte im Normbereich, einschließlich Serum-Kalzium, PTH(1-84), Serum-Phosphat und alkalische Phosphatase

Relevante Ausschlusskriterien:

- Anamnese von mehr als 4 leichten oder moderaten Wirbelsäulenfrakturen oder jeglicher schweren Fraktur
- Anomalie der Wirbelsäule oder Hüfte, die eine Beurteilung der Knochenmineraldichte (BMD) verhindern würde
- Ungeklärte Erhöhung der Serum-Alkalischen Phosphatase, Anamnese von Knochenerkrankungen (wie Paget-Krankheit) oder eine Krebsdiagnose in den letzten 5 Jahren (mit Ausnahme von Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut)
- Vorgeschichte von chronischen oder wiederkehrenden Nieren-, Leber-, Lungen-, allergischen, kardiovaskulären, gastrointestinalen, endokrinen, zentralnervösen, hämatologischen oder metabolischen Erkrankungen oder immunologischen, emotionalen, und/oder psychiatrischen Störungen in einem Ausmaß, das die Interpretation der Studiendaten beeinträchtigen oder die die Sicherheit des Patienten gefährden.
- Vorherige Behandlung mit Bisphosphonaten, Fluorid oder Strontium innerhalb der letzten fünf Jahre oder Behandlung mit Androgenen, anabolen Steroiden, Kortikosteroiden oder selektiven Estrogenrezeptormodulatoren innerhalb der letzten 12 Monate (außer Hormonersatztherapie)
- Vorherige Behandlung mit einem Prüfpräparat innerhalb der letzten 12 Monate
- Anamnese von Nieren- oder Harnsteinleiden innerhalb der letzten fünf Jahre oder Anamnese eines Osteosarkoms zu irgendeinem Zeitpunkt

- Senkung des systolischen Blutdrucks um 20 mmHg oder mehr oder des diastolischen Blutdrucks um 10 mmHg oder mehr diastolischen Blutdrucks vom Liegen zum Stehen (5 Minuten liegend und 3 Minuten Stehen) und/oder eine symptomatische Hypotonie beim Screening

Die Frauen wurden im Verhältnis 1:1:1 randomisiert und erhielten entweder.

- (verblindet) Abaloparatid 80 µg subkutan oder
- (verblindet) Placebo oder
- (open-label) Teriparatid 20 µg<sup>2</sup>

Die Therapiedauer betrug 18 Monate.

Insgesamt wurden 2463 Frauen an 28 Studienzentren in 10 Ländern randomisiert und erhielten:

- Abaloparatid (n=824, 33,5%) oder
- Placebo (n=821, 33,3%) oder
- Open-Label Teriparatid (n=818, 33,2%)

1901 Teilnehmerinnen (77,2%) absolvierten alle Studienvisiten:

- 637 (77,6%) in der Placebogruppe
- 606 (73,5%) in der Abaloparatid-Gruppe
- 658 (80,4%) in der Teriparatid-Gruppe

2118 (86%) der Teilnehmerinnen hatten nach der Randomisierung Wirbelsäulenaufnahmen, die auf neue morphometrische Wirbelfrakturen (primärer Endpunkt) untersucht wurden.

Das mittlere Alter war 68,8 Jahre und der mittlere T-Score am Schenkelhals: -2,1. Circa 24% der Teilnehmerinnen hatten eine vorhergehende Wirbelfraktur, 31% berichteten über eine nicht-vertebrale Fraktur innerhalb der letzten 5 Jahren und 37% hatten keine vorherige Fraktur. Die Baseline Charakteristik war unter den Behandlungsgruppen ausgewogen.

Table 1. Mean Baseline Demographics and Clinical Characteristics

Variable	Abaloparatide (n = 824)	Placebo (n = 821)	Teriparatide (n = 818)
Age, mean (SD), y	68.9 (6.5)	68.7 (6.5)	68.8 (6.6)
Time since menopause, mean (SD), y	20.6 (8.3)	19.9 (8.1)	20.4 (8.2)
Weight, mean (SD), kg	61.1 (10.0)	61.2 (10.2)	61.2 (10.3)
Body mass index, mean (SD) <sup>a</sup>	25.0 (3.5)	25.1 (3.6)	25.2 (3.6)
Race, No. (%)			
White	663 (80.5)	655 (79.8)	645 (78.9)
Asian	128 (15.5)	131 (16.0)	137 (16.7)
Black or African American	26 (3.2)	23 (2.8)	24 (2.9)
Other	7 (0.8)	12 (1.5)	12 (1.5)
T score, mean (SD)			
Femoral neck	-2.2 (0.6)	-2.2 (0.7)	-2.1 (0.7)
Total hip	-1.9 (0.7)	-1.9 (0.8)	-1.9 (0.8)
Lumbar spine	-2.9 (0.9)	-2.9 (0.8)	-2.9 (0.9)
Bone mass density, mean (SD), g/cm <sup>2</sup>			
Femoral neck	0.730 (0.091)	0.732 (0.099)	0.737 (0.096)
Total hip	0.766 (0.090)	0.767 (0.098)	0.773 (0.094)
Lumbar spine	0.829 (0.109)	0.823 (0.100)	0.831 (0.108)
≥1 Prevalent vertebral fracture(s), No. (%)	177 (21.5)	188 (22.9)	220 (26.9)
≥1 Prior nonvertebral fracture(s), No. (%) <sup>b</sup>	248 (30.1)	266 (32.4)	240 (29.3)
No history of prior fracture, No. (%)	305 (37.0)	307 (37.4)	308 (37.7)

<sup>a</sup> Body mass index is calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared.

<sup>b</sup> Assessed within the last 5 years based on fractures that occurred prior to visit 3 (day 1 of study). Excludes fractures of the spine, sternum, patella, toes, fingers, skull, and facial bones.

Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patientinnen mit einer oder mehreren neuen morphometrischen Wirbelfrakturen zwischen der Baseline-Untersuchung und dem Abschluss-Röntgen der Wirbelsäule nach 18 Monaten Behandlung mit Abaloparatid bzw. Placebo.

In der Abaloparatid-Gruppe trat signifikant weniger neue Wirbelfrakturen auf, verglichen mit der Placebo-Gruppe (0,58% vs. 4,22%; relatives Risiko 0,14).

<sup>2</sup> Da die Teriparatid-Vorrichtung ein markenrechtlich geschützter Pen ist, konnte er nicht nachgebaut werden, und das Arzneimittel ist nicht für die Abgabe aus einer anderen Injektionsvorrichtung (z. B. einer Spritze) zugelassen, um es zu verblinden.

Table 2. Fracture Efficacy End Points After 18 Months of Treatment

	Study Participants With Fracture, No. (%) <sup>a</sup>			Abaloparatide vs Placebo			Abaloparatide vs Teriparatide			Teriparatide vs Placebo		
	Abaloparatide (n = 824)	Placebo (n = 821)	Teriparatide (n = 818)	RD (95% CI) <sup>b</sup>	HR (95% CI) <sup>c</sup>	P Value <sup>d</sup>	RD (95% CI) <sup>b</sup>	HR (95% CI) <sup>c</sup>	P Value <sup>d</sup>	RD (95% CI) <sup>b</sup>	HR (95% CI) <sup>c</sup>	P Value <sup>d</sup>
<b>Primary End Point</b>												
New vertebral fracture	4 (0.6)	30 (4.2)	6 (0.8)	-3.64 (-5.42 to -2.10)	RR, 0.14 (0.05 to 0.39) <sup>e</sup>	<.001				-3.38 (-5.18 to -1.80)	RR, 0.20 (0.08 to 0.47) <sup>e</sup>	<.001

Abbreviations: HR, hazard ratio; RD, risk difference.

<sup>a</sup> The percentage of new vertebral fractures was calculated using the modified intent-to-treat population at 18 months (placebo, n = 711; abaloparatide, n = 690; teriparatide, n = 717). The percentage of nonvertebral, major osteoporotic, and clinical fractures was cumulative Kaplan-Meier estimates using the intent-to-treat population at 19 months (the entire observational period including 18 months of treatment plus 1 month of follow-up).

<sup>b</sup> The 95% CI for RD for new vertebral fractures was calculated using the Newcombe method<sup>19</sup>; 95% CIs for RDs for nonvertebral, major osteoporotic, and clinical fractures were calculated using the normal approximation with difference in Kaplan-Meier estimates and standard error by Greenwood.<sup>20</sup>

<sup>c</sup> Values are reported as HR (95% CI) unless otherwise indicated.

<sup>d</sup> P values for new vertebral fractures were derived using the Fisher exact test. P values for nonvertebral, major osteoporotic, and clinical fractures were calculated using the log-rank test.

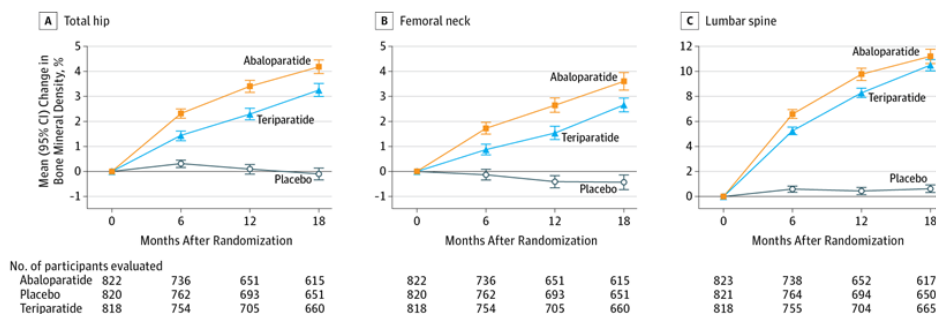
<sup>e</sup> Values comparing abaloparatide vs placebo, abaloparatide vs teriparatide, and teriparatide vs placebo are reported as relative risks (95% CIs) for new vertebral fractures.

Die sekundären Endpunkte wurden in einem hierarchischen Testverfahren definiert in folgender Reihenfolge:

- Veränderungen der BMD an der Gesamthüfte, Oberschenkelhals, Lendenwirbelsäule nach 18 Monaten (abaloparatide vs placebo)
- Inzidenz nicht-vertebraler Frakturen<sup>3</sup> (abaloparatide vs placebo)
- Veränderungen der BMD an der Gesamthüfte, Oberschenkelhals nach 6 Monaten (abaloparatide vs teriparatide)
- Inzidenz nicht-vertebraler Frakturen (abaloparatide vs teriparatide)
- Veränderungen der BMD an der Lendenwirbelsäule nach 6 Monaten (abaloparatide vs teriparatide)

## Resultate:

Figure 2. Change From Baseline in Bone Mineral Density



Mean percent changes in bone mineral density at the total hip, femoral neck, and lumbar spine were evaluated using dual-energy x-ray absorptiometry based on the intent-to-treat population. Values shown are mean percent change from baseline using a mixed-effect repeated-measures model. Improvements in bone mineral density associated with abaloparatide were significantly greater than with placebo at all 3 sites and at all time points ( $P < .001$ ). Improvements with teriparatide were significantly greater than with placebo at all 3 sites at all time points ( $P < .001$ ). Improvements with abaloparatide were significantly greater than those with teriparatide at the total hip and femoral neck at all time points ( $P < .001$ ) and at lumbar spine at 6 and 12 months ( $P < .001$ ). Error bars indicate 95% CIs.

Tabelle 1. Veränderung BMD nach 18 Monate

	Behandlungsunterschied	HR (95% CI)	P value
<b>Veränderung BMD (Abaloparatid vs Placebo)</b>			
- Gesamthüfte	4.25%	3.90% - 4.59%	<0.001
- Oberschenkelhals	4.01%	3.58% - 4.45%	<0.001
- Lendenwirbelsäule	10.37%	9.75% - 10.98%	<0.001

Tabelle 2. Inzidenz nicht-vertebraler Frakturen

	Relatives Risiko (95% CI)	HR (95% CI)	P Wert
nicht-vertebrale Frakturen (Abaloparatid vs Placebo)	-2.01 (-4.02 - -0.00)	0.57 (0.32 - 1.00)	0.0049

<sup>3</sup> Nicht-vertebrale Frakturen waren Frakturen ausschliesslich der Wirbelsäule, des Brustbeins, der Kniescheibe, der Zehen, Finger, des Schädels und des Gesichts sowie Frakturen mit hohem Trauma, definiert als Sturz aus einer Höhe gleich oder höher als die Höhe eines Stuhls oder der ersten Sprosse einer Leiter.

Tabelle 3. Veränderung BMD nach 6 Monaten

	Behandlungsunterschied	HR (95% CI)	P Wert
Veränderung BMD (Abaloparatid vs Teriparatide)			
- Gesamthüfte	0.83%	0.58% - 1.08%	<0.001
- Oberschenkelhals	0.81%	0.49% - 1.12%	<0.001

Tabelle 4. Inzidenz nicht-vertebraler Frakturen

	Relatives Risiko (95% CI)	HR (95% CI)	P Wert
nicht-vertebrale Frakturen (Abaloparatid vs Teriparatide)	-0.55 (-2.34 - -1.24)	0.79 (0.43 – 1.45)	0.44

Aufgrund der hierarchischen Abfolge und der nicht signifikante Unterschied beim Auftreten nicht-vertebraler Frakturen im Vergleich zwischen Abaloparatid und Teriparatid ist ein Vergleich der Veränderung der BMD an der Lendenwirbelsäule nach 6 Monaten zwischen Abaloparatid und Teriparatid als explorativ zu interpretieren.

	Behandlungsunterschied	HR (95% CI)	P Wert
Veränderung BMD (Abaloparatid vs Teriparatid)			
- Lendenwirbelsäule	1.32%	0.86% - 1.79%	<0.001

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Behandlung traten ähnlich häufig zwischen den Behandlungsgruppen auf: Placebo, 90 (11,0 %); Abaloparatid, 80 (9,7 %); und Teriparatid, 82 (10,0 %).

Es gab mehr unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studie führten in der Abaloparatid-Gruppe (9,9%) als in der als in der Teriparatid- (6,8 %) oder Placebogruppe (6,1 %).

Die unerwünschten Ereignisse, die am häufigsten zum Abbruch der Studie führten in der Abaloparatid-Gruppe waren Übelkeit (1,6 %), Schwindel (1,2%), Kopfschmerzen (1,0%) und Herzklopfen (0,9%), die im Allgemeinen leicht bis mäßig schwerwiegend waren.

Table 3. Safety and Adverse Events<sup>a</sup>

	Abaloparatide (n = 822)	Placebo (n = 820)	Teriparatide (n = 818)
All treatment-emergent adverse events	735 (89.4)	718 (87.6)	727 (88.9)
Serious treatment-emergent adverse events	80 (9.7)	90 (11.0)	82 (10.0)
Deaths <sup>b</sup>	3 (0.4)	5 (0.6)	3 (0.4)
Adverse events leading to discontinuation	81 (9.9)	50 (6.1)	56 (6.8)
Discontinuation due to >7.0% BMD decrease <sup>c</sup>	1/218 (0.5)	12/184 (6.5)	1/160 (0.6)
Most frequently observed adverse events <sup>d</sup>			
Hypercalciuria	93 (11.3)	74 (9.0)	102 (12.5)
Dizziness	82 (10.0)	50 (6.1)	60 (7.3)
Arthralgia	71 (8.6)	80 (9.8)	70 (8.6)
Back pain	70 (8.5)	82 (10.0)	59 (7.2)
Nausea	68 (8.3)	25 (3.0)	42 (5.1)
Upper respiratory tract infection	68 (8.3)	63 (7.7)	73 (8.9)
Headache	62 (7.5)	49 (6.0)	51 (6.2)
Hypertension	59 (7.2)	54 (6.6)	41 (5.0)
Influenza	52 (6.3)	39 (4.8)	34 (4.2)
Nasopharyngitis	48 (5.8)	66 (8.0)	53 (6.5)
Urinary tract infection	43 (5.2)	38 (4.6)	41 (5.0)
Palpitations	42 (5.1)	3 (0.4)	13 (1.6)
Pain in extremity	40 (4.9)	49 (6.0)	42 (5.1)
Constipation	37 (4.5)	42 (5.1)	34 (4.2)
Hypercalcemia (prespecified safety end point) <sup>e</sup>	28/820 (3.4) <sup>f</sup>	3/817 (0.4)	52/816 (6.4)
Adverse events of special interest <sup>g</sup>			
Orthostatic hypotension <sup>h</sup>	140 (17.1)	134 (16.4)	127 (15.5)
Neoplasms, benign, malignant, and unspecified <sup>i</sup>	20 (2.4)	29 (3.5)	31 (3.8)
Fall <sup>j</sup>	4 (0.5)	2 (0.2)	4 (0.5)
Drug hypersensitivity <sup>j,k</sup>	2 (0.2)	2 (0.2)	0
Renal impairment <sup>l</sup>	2 (0.2)	4 (0.5)	3 (0.4)
Myocardial infarction <sup>l</sup>	1 (0.1)	2 (0.2)	2 (0.2)

Abbildung 1. Unerwünschte Nebenwirkungen. Causes of death in the placebo group: bowel cancer, intestinal obstruction, myocardial infarction, dissecting aneurysm of the aorta, sudden death. Causes of death in the abaloparatide group: sepsis, bronchiectasis, ischemic heart disease. Causes of death in the teriparatide group: pancreatic cancer, general health deterioration, cardiorespiratory arrest.

## Studie 2– Bone, HG. (2018) ACTIVEExtend: 24 months of alendronate after 18 months of abaloparatide or placebo for postmenopausal osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab.103(8), 2949–2957.

Es handelt sich um eine Verlängerungsstudie, in der die Patientinnen nach erfolgreichem Abschluss der 18 Monate in eine open-label Behandlung mit Alendronate wechseln konnten.

Relevante Einschlusskriterien:

- Abschlussvisite (Visit 9) der ursprünglichen ACTIVE-Studie abgeschlossen.
- In der ACTIVE entweder der Abaloparatid (ABL)- oder Placebo (PBO)-Gruppe randomisiert zugeteilt
- geeignete Patientinnen für eine Behandlung mit Alendronate (ALN).
- wiesen in ACTIVE eine Medikamentenadhärenz von >80% auf.
- Nicht mehr als 40 Tage waren seit ihrer Abschlussvisite (Visit 9) vergangen.

Relevante Ausschlusskriterien:

- Hatten in ACTIVE ein behandlungsbedingtes schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
- Studienmedikation in ACTIVE abgesetzt hatten
- in ACTIVE nicht adhären waren
- aus ACTIVE ausgeschieden waren

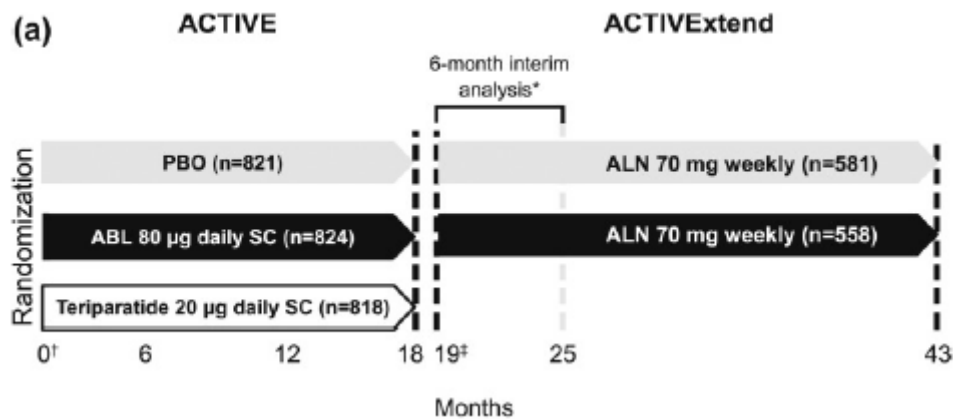


Abbildung 2. Studiendesign

1139 Patientinnen aus der ACTIVE Placebo und Abaloparatid Gruppe wurden in die ACTIVEExtend eingeschlossen. Patientinnen, welche mit Teriparatid behandelt wurden, wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Die Studiendauer betrug 24 Monate.

Alle Patientinnen erhielten s.c. 70 mg Alendronsäure wöchentlich.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der integrierten ACTIVE-ACTIVEExtend-Studie war der Anteil der Teilnehmerinnen mit einer oder mehreren neuen Wirbelfrakturen.

#### Resultate:

Am Ende des gesamten 43-monatigen Behandlungszeitraums der integrierten ACTIVE-ACTIVEExtend-Studie wurde die 86%ige relative Risikoreduktion (RRR) neuer Wirbelfrakturen, die während der 18-monatigen Behandlung in ACTIVE nachgewiesen worden war, aufrechterhalten. Nach einer 18-monatigen Behandlung mit ABL und anschließender 24-monatiger Behandlung mit ALN erlitten 0,9 % (n = 5) der auswertbaren Frauen in der ABL/ALN-Gruppe eine neue radiologische Wirbelfraktur, während nach einer 18-monatigen PBO Behandlung und anschließender 24-monatiger Behandlung mit ALN 5,6 % (n = 32) der auswertbaren Frauen in der PBO/ALN-Gruppe eine neue radiologische Wirbelfraktur erlitten, was einer RRR von 84 % entspricht ( $p < 0.001$ ).



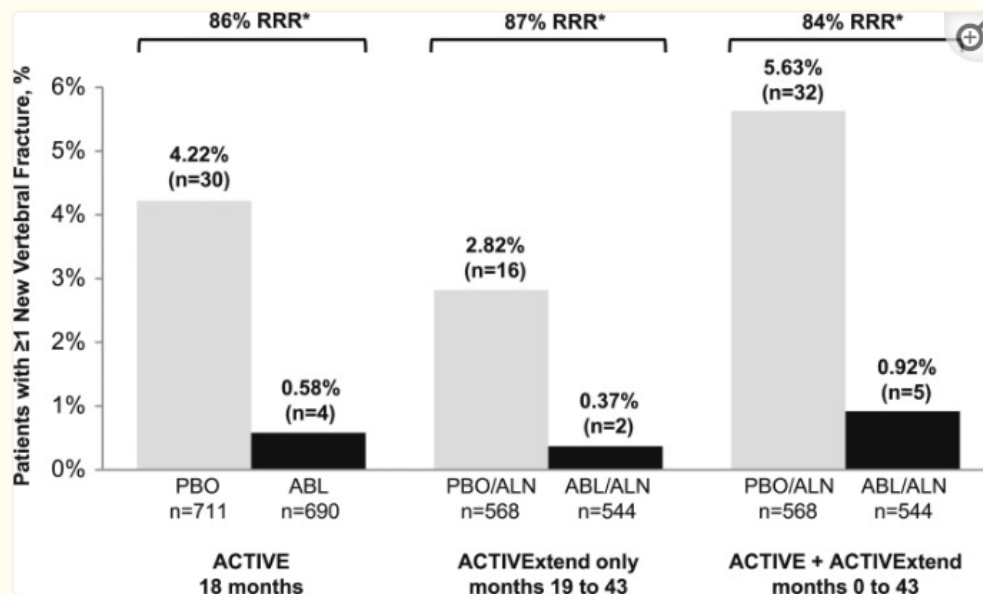


Figure 2.

Incidence of new vertebral fractures in ACTIVE, ACTIVEExtend only, and ACTIVE plus ACTIVEExtend. mITT populations, representing those participants who had baseline and also postbaseline spinal x-rays at the specified time points, were evaluated for vertebral fracture rates. In ACTIVE, treatment with ABL was associated with an 86% RRR for new vertebral fractures compared with PBO. A gap in treatment of up to 1 mo (from mo 18 to 19) was allowed for rollover and reconsenting from ACTIVE to ACTIVEExtend. During the ACTIVEExtend period only (mo 19 to 43), prior treatment with ABL was associated with an RRR of 87% compared with prior treatment with PBO. For the full ACTIVE/ACTIVEExtend study period (mo 0 to 43), treatment with ABL was associated with an 84% RRR compared with PBO. \* $P \leq 0.001$  for ABL vs PBO and for ABL/ALN vs PBO/ALN. ACTIVE findings were reported by Miller *et al.* (9).

Relevante zusätzliche Wirksamkeitsendpunkte:

- Zeit bis zum ersten Auftreten einer nicht-vertebralen, klinischen und schweren osteoporotischen Fraktur vom ACTIVE-Basiswert bis zu den kumulativen Monaten 25, 31, 37 und 43

Resultat:

Die Inzidenzraten für alle drei Frakturtypen waren in der ABL/ALN-Gruppe signifikant niedriger als in der PBO/ALN-Gruppe ( $p < 0.05$ ).

Supplemental Table 1. Kaplan-Meier Rates of Nonvertebral Fracture Endpoints.

	ACTIVEExtend ITT, Cumulative Treatment Months 0 to 43		ACTIVEExtend Only, Cumulative Treatment Months 19 to 43		ACTIVE ITT + ACTIVEExtend ITT, Cumulative Treatment Months 0 to 43	
Fracture type	PBO/ALN, n=581	ABL/ALN, n=558	PBO/ALN, n=581	ABL/ALN, n=558	PBO + PBO/ALN, n=821	ABL + ABL/ALN, n=824
<b>Nonvertebral</b>						
Participants, n	45	27	20	15	53	33
KM rate, %	8.0	5.0	3.7	2.8	8.4	5.5
HR (95% CI)		0.61 (0.38, 0.98)		0.76 (0.39, 1.49)		0.63 (0.41, 0.98)
P-value		0.038		0.422		0.038
<b>Clinical</b>						
Participants, n	58	38	24	23	72	49
KM rate, %	10.4	7.0	4.6	4.3	11.3	8.1
HR (95% CI)		0.66 (0.44, 0.99)		0.98 (0.55, 1.73)		0.69 (0.48, 0.99)
P-value		0.045		0.941		0.045
<b>Major osteoporotic</b>						
Participants, n	40	20	17	12	51	21
KM rate, %	7.2	3.7	3.2	2.3	8.2	3.5
HR (95% CI)		0.50 (0.30, 0.86)		0.72 (0.34, 1.50)		0.42 (0.25, 0.70)
P-value		0.011		0.374		<0.001
<b>Hip</b>						
Participants, n	3	0	3	0	5	0
KM rate, %	0.6	0	0.6	0	0.8	0
HR (95% CI)		NE		NE		NE
P-value		0.085		0.086		0.027

Abbreviations: ABL, abaloparatide; ALN, alendronate; HR, hazard ratio; ITT, intent-to-treat; KM, Kaplan-Meier; NE, not evaluable; PBO, placebo.

Die Gesamthäufigkeit der unerwünschten Ereignisse, einschließlich schwerer und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, während der ALN-Behandlung war in beiden Studiengruppen ähnlich. Die häufigsten behandlungsbedingten Nebenwirkungen (TEAE) waren Arthralgie, Infektionen der oberen Atemwege und Rückenschmerzen.

Die Inzidenz schwerwiegender Nebenwirkungen betrug 11,8 % in der ABL/ALN-Gruppe und 10,0 % in der PBO/ALN-Gruppe; 5,4 % der ABL/ALN-Gruppe und 6,2 % der PBO/ALN-Gruppe hatten mindestens eine TEAE, die zum Abbruch der Studie führte. Es wurden keine Fälle von atypischen Femurfrakturen oder Osteonekrose des Kiefers gemeldet.

### Studie 3– Matsumoto, T (2022). Abaloparatide Increases Lumbar Spine and Hip BMD in Japanese Patients With Osteoporosis: The Phase 3 ACTIVE-J Study. JCEM, 107 (10), e4222–e4231.

Dies ist eine randomisierte und placebokontrollierte Phase 3 Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Abaloparatide in japanischen Patientinnen untersucht. Diese Studie wurde zusätzlich durchgeführt, da die asiatische Population in der ACTIVE Studie unterrepräsentativ war.

Diese Studie wird hier nicht im Detail zusammengefasst, da die japanischen Patientinnen nicht die Population in der Schweiz repräsentieren. Die Studie zeigte ähnliche Resultate im Vergleich zur «ACTIVE»-Studie.

Die sicherheitsrelevanten Aspekte werden im unteren Abschnitt «Sicherheit/Verträglichkeit» zusammengefasst.

### Sicherheit / Verträglichkeit

Fachinformation – Stand Oktober 2023

#### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés chez les patientes traitées par l'abaloparatide au cours de l'étude ACTIVE ont été : hypercalciurie (15,6 %), sensations vertigineuses (11,1 %), dorsalgies (8,6 %), nausées (8,5 %), céphalées (8,5 %), arthralgies (8,4 %), hypertension (6,8 %), réaction au site d'injection (6,2 %) et palpitations (5,6 %).

Parmi les patientes ayant participé à l'étude ACTIVE sur l'abaloparatide, 90,3 % des patientes sous abaloparatide et 88,4 % des patientes sous placebo ont signalé au moins un événement indésirable.

In der ACTIVE-J Studie wurde hinsichtlich des Anteils der Teilnehmerinnen mit einem oder mehreren behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen keine deutlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt. In der ABL-Gruppe traten bei mehr Teilnehmern unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf (32,1 %) als in der PBO-Gruppe (13,9 %). In der PBO-Gruppe wurden mehr

schwerwiegende behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse beobachtet (13,9 %) als in der ABL-Gruppe (5,0 %).

Allerdings traten in der ABL-Gruppe häufiger kardiovaskuläre Erkrankungen auf als in der PBO-Gruppe.

Tabelle 5. Kardiovaskuläre Erkrankungen in der ACTIVE-J Studie

	Abaloparatide (n = 140) n (%)	Placebo (n = 72) n (%)
Cardiovascular events	23 (16.4)	7 (9.7)

#### EMA – Assessment report 2022

**The increase in heart rate was more pronounced in patients treated with abaloparatide compared with teriparatide.** There is a concern that an increase in heart rate of the magnitude seen in the clinical trials with abaloparatide may have clinical consequences in vulnerable patients, such as those with ischemic heart disease or undiagnosed/untreated cardiovascular disease. The pivotal study had **extensive exclusion criteria based on ECG findings and medical history of cardiovascular disease**. Consequently, the number of cardiovascular adverse events in the study population was too low to conclude on any possible risks related to the post-baseline heart rate and blood pressure measurements in the study. In addition, the percentage of subjects who discontinued treatment due to palpitations, nausea, and dizziness was higher in the abaloparatide compared to the teriparatide and placebo arms leading to possible follow-up bias and a lower number of reported cardiovascular AEs in this group over the study period. The data from the retrospective study BA058-05-028 indicates that the MACE (MI/Stroke/heart failure/hospital CV death) **event rates were not significantly increased in abaloparatide treated patients compared to teriparatide in a US-osteoporosis population**. In addition, the arrhythmia incidence rates were comparable between abaloparatide and teriparatide. While the BA058-05-028 study provides some reassurance that large detrimental effects in a broad population are unlikely, patients who suffer from untreated heart disease, rhythm disturbances or blood pressure, may not tolerate the hemodynamic effects of abaloparatide. The product information must clarify that cardiovascular risks must be weighed against anticipated benefits in such patients. Moreover, appropriate clinical monitoring after a first dose would help further identify patients that do not tolerate the hemodynamic effects of abaloparatide. In addition, patients with cardiac disease should be monitored for worsening of their disease. If severe orthostatic hypotension or severe cardiovascular symptoms occur, treatment should be discontinued. [...]

[...] Some concerns about the impact of the hemodynamic effects of abaloparatide remain, despite a large observational study showing no impact on MACE events compared to teriparatide. The benefits and risks of treatment must be **carefully weighed in vulnerable patients**, and appropriate precautions and monitoring generally applied. As additional pharmacovigilance activities, the applicants proposed a DUS to obtain further information on the real-world drug utilisation of abaloparatide in EU as well as a physician survey to evaluate the effectiveness of risk minimisation measures (RMMs). As only routine risk minimisation in the labelling is proposed by the CHMP, no DUS or survey are not considered necessary. **There will likely be some differences in abaloparatide target population characteristics between EU population and the US population** and performing a separate study to investigate this further is not considered meaningful. In contrast, **the need for a post-authorisation safety study (PASS) to quantify the risk of MACE has been identified**. A post marketing study using European registries regarding CV risks could be feasible as such studies have been previously performed for other osteoporosis products. Such a study might provide more comprehensive safety data, e.g. all-cause mortality would be available in contrast to the US-based study. The Applicant is requested to conduct an EU-based PASS to further quantify the potential risk of serious cardiovascular events and arrhythmias with a relevant comparator/control group.

#### Angaben von der Zulassungsinhaberin

##### Post-Marketing-Daten:

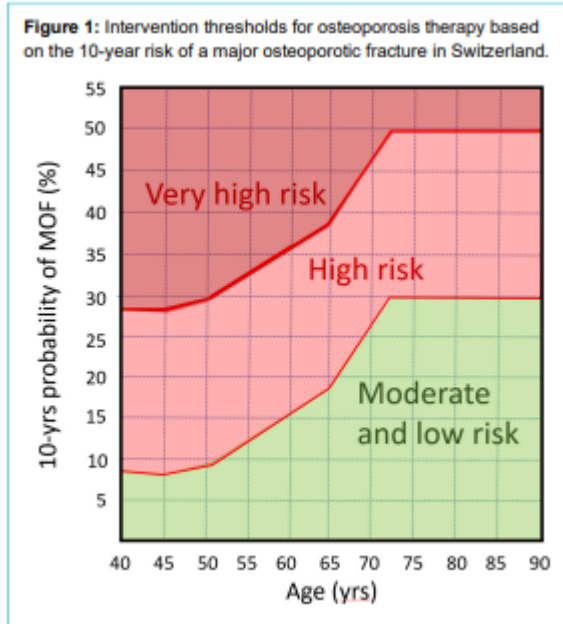
Fünf Jahre Erfahrung mit Post-Marketing-Daten (seit der Erstzulassung am 27.04.2017 bis 27.04.2022) aus den Vereinigten Staaten bestätigen die kardiovaskuläre Sicherheit der Abaloparatid-Behandlung. Es wurde in dieser Zeitperiode kein Sicherheitssignal für kardiovaskuläre Ereignisse bei der Behandlung mit Abaloparatid identifiziert.

## Medizinische Leitlinien

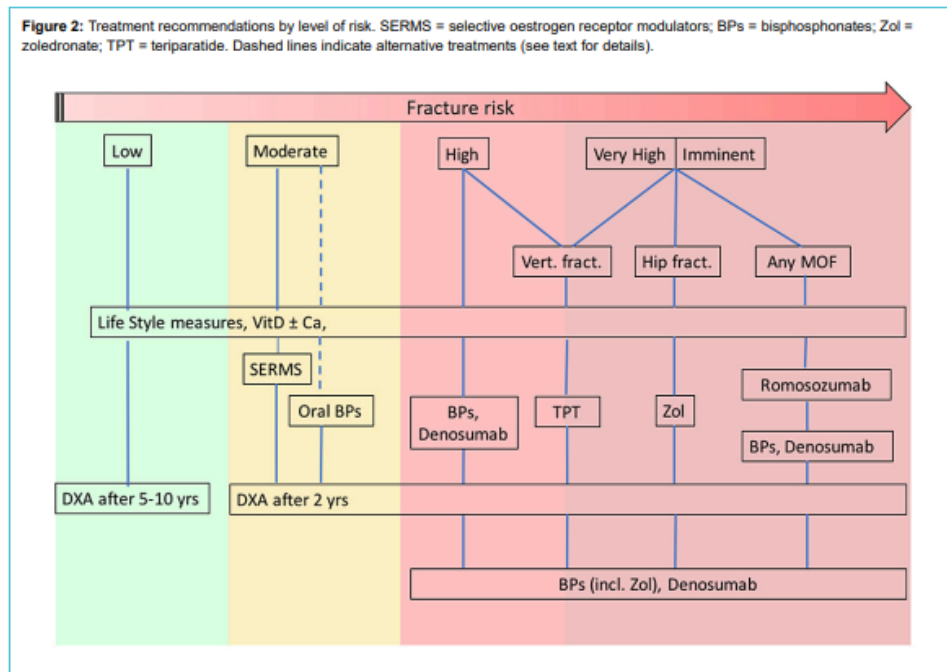
### 2020 recommendations for osteoporosis treatment according to fracture risk from the Swiss Association against Osteoporosis (SVGO) – Stand 29. September 2020

#### Risk stratification

Current guidelines from the Swiss Association against Osteoporosis (SVGO) dating from 2015 recommend therapy for men and women at increased fracture risk, specifically those with a vertebral or hip fracture; those with bone mineral density (BMD) T-score



#### Treatment by risk category



- In patients at imminent / very high risk with a vertebral fracture, teriparatide for 18–24 months is recommended (in absence of formal contraindications such as recent cancer / radiation therapy to the skeleton), followed by an anti-resorptive (bisphosphonate or denosumab)
- In patients at imminent / very high risk with a hip fracture, zoledronate once yearly is recommended when renal function is not compromised (creatinine clearance >35 ml/min). Alternatively, consider denosumab.

- In all patients at imminent / very high risk, romosozumab is also recommended as first-line therapy for 1 year, followed by an anti-resorptive (bisphosphonate or denosumab), potentially excluding patients with recent cardiovascular events and/or at high cardiovascular risk
- In high-risk patients, including those on glucocorticoids, aromatase inhibitors or androgen suppression therapy, a potent anti-resorptive is recommended (note that denosumab is not approved for glucocorticoid-induced osteoporosis). Alternatively, consider teriparatide if there is a vertebral fracture or spine BMD  $<-3.5$  T-score, but taking into consideration the contraindications to teriparatide in some cancer patients.
- In moderate-risk subjects who do not receive oestrogen replacement therapy, consider SERMS, eventually oral bisphosphonates if bone turnover markers such as CTx and P1NP are above the premenopausal threshold.
- In all the above categories, repeat DXA after 2 years and reevaluate fracture risk before deciding on pursuing treatment
- In low-risk subjects, recommend life style measures, vitamin D supplements (800–1000 IU/d)  $\pm$  calcium (500–1000 mg/d) if necessary, and repeat DXA after 5–10 years or if clinical risk increases.

→ Abaloparatid wird noch nicht in den Leitlinien erwähnt

### **Uptodate**

Overview of the management of low bone mass and osteoporosis in postmenopausal women (Stand 19. Februar 2025)

*Most women with osteoporosis — For most postmenopausal women with osteoporosis, we suggest oral bisphosphonates as first-line therapy. We prefer oral bisphosphonates as initial therapy because of their efficacy, favorable cost, and the availability of long-term safety data.*

*Choice of therapy should be based upon efficacy, safety, cost, convenience, and the individual's fracture risk. Systematic reviews have confirmed that many drugs prevent fractures compared with placebo. In a 2019 meta-analysis of 107 trials evaluating pharmacologic therapies in postmenopausal women with osteoporosis, alendronate, zoledronic acid, risedronate, denosumab, romosozumab, and estrogen with progesterone reduced the risk of hip fracture. Alendronate, zoledronic acid, risedronate, ibandronate, denosumab, abaloparatide, teriparatide, parathyroid hormone (1-84), romosozumab, raloxifene, bazedoxifene, lasofoxifene, estrogen with progesterone, tibolone, and calcitonin reduced the risk of vertebral fractures. The anabolic agents (teriparatide, abaloparatide, romosozumab) and denosumab had the highest relative efficacy, although few trials directly compared the drugs for fracture prevention.*

*Very high fracture risk — For patients with very high fracture risk (eg, T-score of  $\leq -2.5$  plus a fragility fracture, T-score of  $\leq -3.0$  in the absence of fragility fracture[s], history of severe or multiple fractures), we suggest initial treatment with an anabolic agent (teriparatide, abaloparatide, romosozumab). Patients most likely to benefit from anabolic therapy are those with the highest risk of fracture (eg, T-score  $\leq -3.5$  with fragility fracture[s], T-score  $\leq -4.0$ , recent major osteoporotic fracture, or multiple recent fractures). For patients with very high fracture risk who cannot be treated with an anabolic agent due to cost, inconvenience, contraindications, or personal preference, a bisphosphonate or denosumab may be appropriate. Patients should be under the care of a provider with expertise in treating osteoporosis to facilitate shared decision-making.*

*In contrast to antiresorptive agents, the anabolic agents teriparatide and abaloparatide stimulate bone formation and activate bone remodeling. The anabolic agent romosozumab uniquely stimulates bone formation and inhibits bone resorption. In postmenopausal women with very high fracture risk, trial data demonstrate greater fracture prevention with anabolic therapies compared with oral bisphosphonates. For example, in a trial comparing teriparatide with risedronate in 680 postmenopausal women (mean age 72.1 years) with severe osteoporosis (mean number of prevalent fractures 2.7), the teriparatide group exhibited fewer new radiographic vertebral fractures (5.4 versus 12 percent) and fewer*

*clinical fractures at all sites (4.8 versus 9.8 percent. The incidence of nonvertebral fractures did not differ between groups. Most women had received at least one previous osteoporosis medication (median duration of previous bisphosphonate use 3.6 years).*

Parathyroid hormone/parathyroid hormone-related protein analog therapy for osteoporosis (Stand 05. Januar 2024)

*Abaloparatide (PTHrP [1-34]) increases spine and hip BMD and reduces the risk of vertebral and non-vertebral fractures. As an example, in an 18-month, phase III trial, 2463 postmenopausal women with osteoporosis were randomly assigned to abaloparatide (80 mcg daily by subcutaneous injection), placebo, or open-label teriparatide (20 mcg daily by subcutaneous injection). New radiographic vertebral fractures (0.58 versus 4.22 percent) and nonvertebral fractures (2.7 versus 4.7 percent) occurred less frequently in the abaloparatide group compared with placebo. Improvement in BMD and reduction in fracture rates were similar in the abaloparatide and teriparatide groups. However, the incidence of hypercalcemia was lower with abaloparatide (3.4 versus 6.4 percent with teriparatide). Post hoc analyses suggest that the reduction in fracture rate is independent of baseline fracture risk, as assessed by a variety of indicators.*

**Endocrine Society**

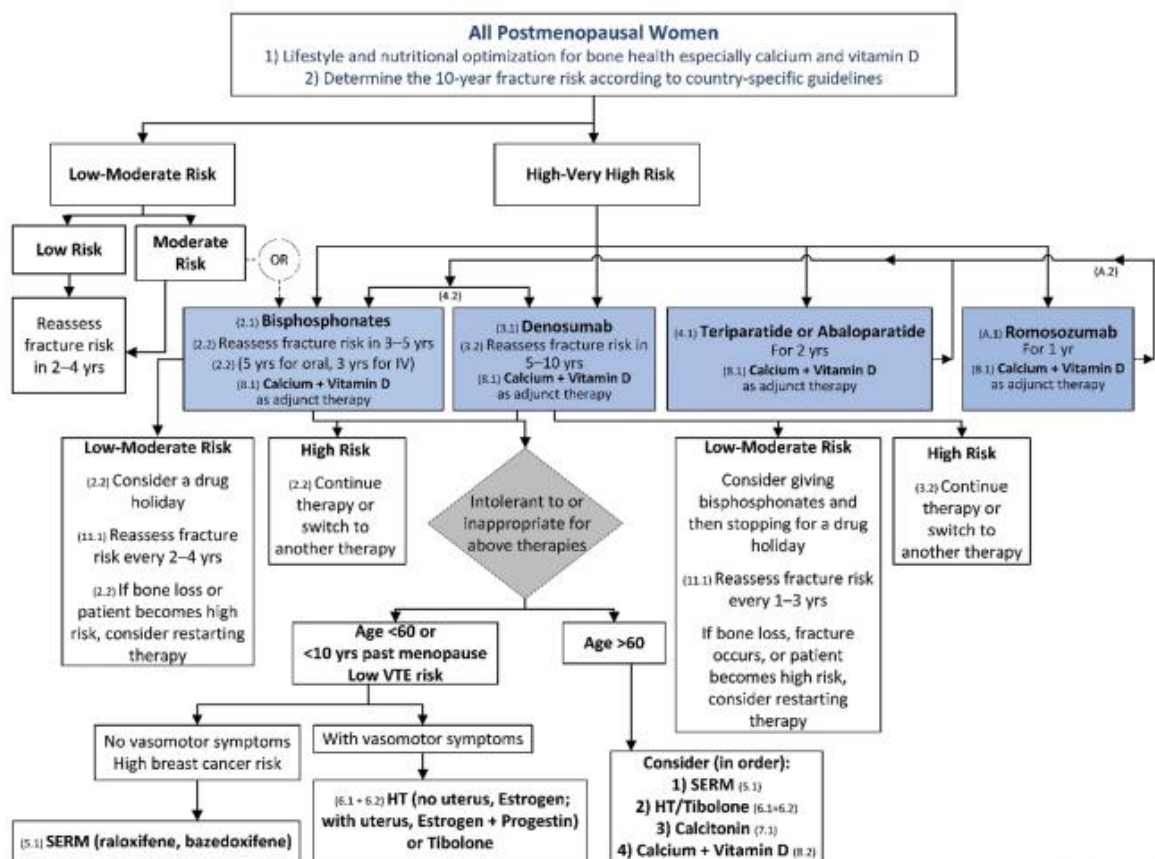
Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update (Stand 18. Februar 2020)<sup>4</sup>

- *Treat high risk individuals - particularly those with previous fracture.*
- *Consider bisphosphonates as the first line therapeutic choice for postmenopausal women at high risk of fracture.*
- *Reassess fracture risk after patient has been on bisphosphonates for 3-5 years.*
- *Following reassessment, prescribe a “bisphosphonate holiday” for women who are on bisphosphonates and are low-to-moderate risk of fracture.*
- *Consider anabolic therapy (teriparatide or abaloparatide) for women at very high risk of fractures, including those with multiple fractures.*
- *All women undergoing treatment with osteoporosis therapies other than anabolic therapy should consume calcium and vitamin D in their diet or via supplements.*
- *Monitor the BMD of high-risk individuals with a low BMD every 1 to 3 years.*

---

<sup>4</sup> [Pharmacological Management of Osteoporosis](#) in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update. J Clin Endocrinol Metab, March 2020, 105(3):587–594





**Figure 1. Updated algorithm for management of postmenopausal osteoporosis.** Note: We considered that a determination of fracture risk would include measurement of lumbar spine and hip BMD and inserting femoral neck BMD value into the fracture risk assessment (FRAX) tool. Using that FRAX algorithm, we define the following risk categories: (1) *low risk* includes no prior hip or spine fractures, a BMD T-score at the hip and spine both above –1.0, a 10-year hip fracture risk < 3%, and 10-year risk of major osteoporotic fractures < 20%; (2) *moderate risk* includes no prior hip or spine fractures, a BMD T-score at the hip and spine both above –2.5, and 10-year hip fracture risk < 3% or risk of major osteoporotic fractures < 20%; (3) *high risk* includes a prior spine or hip fracture, or a BMD T-score at the hip or spine of –2.5 or below, or 10-year hip fracture risk ≥ 3%, or risk of major osteoporotic fracture risk ≥ 20%; and (4) *very high risk* includes multiple spine fractures and a BMD T-score at the hip or spine of –2.5 or below.

4.1 In postmenopausal women with osteoporosis at very high risk of fracture, such as those with severe or multiple vertebral fractures, we recommend teriparatide or abaloparatide treatment for up to two years for the reduction of vertebral and nonvertebral fractures. (1⊕⊕⊕⊕)

4.2 In postmenopausal women with osteoporosis who have completed a course of teriparatide or abaloparatide, we recommend treatment with antiresorptive osteoporosis therapies to maintain bone density gains. (1⊕⊕○○)

### Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Es gibt keine direkten Head-to-Head Daten.

In der ACTIVE Studie war Teriparatid ein Vergleichsarm, jedoch war die Studie nicht darauf ausgelegt direkt mit Abaloparatid zu vergleichen und wurden ebenfalls in der Verlängerungsstudie ausgeschlossen. Die Daten können einen Hinweis geben.

Im sekundären Endpunkt konnte ein signifikanter Unterschied gezeigt werden, in der Veränderung des BMD an der Gesamthüfte und im Oberschenkelhals. Jedoch war die Inzidenz von nicht-vertebralen Frakturen nicht signifikant. (Ergebnisse sind bei Studie 1 zusammengefasst).

Die ZulassungsinhaberIn hat einen eigenen durchgeführten indirekten Vergleich und einige Meta-Analysen eingereicht.

- Indirekter Vergleich der pivotalen Studien (durch ZulassungsinhaberIn durchgeführt)
  - ABL (ACTIVE Studie - Vgl. Placebo)
  - TPTD (ACTIVE Studie und FPT Studie, Neer 2001<sup>5</sup> – Vgl. Placebo)

<sup>5</sup> Neer et al., 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.

- ROMO (FRAME, Cosman 2016<sup>6</sup> – Vgl. Placebo)

→ Die Zulassungsinhaberin folgert aus dem indirekten Vergleich, dass sich keine offensichtlichen Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen den osteoanabolen Wirkstoffen zeigt, mit Ausnahme der klinischen Vorteile von ABL und ROMO auf die BMD der Gesamthüfte, welche mit TPTD nicht beobachtet wurden.

Weiterhin wurde die Wirksamkeit basierend auf dem FRAX-Score<sup>7</sup> verglichen und diese zeigten keine Unterlegenheit von ABL gegenüber existierenden osteoanabolen Therapien.

Die Analyse ist begrenzt evaluierbar, da die Studienpopulation, sowie Einschluss- und Ausschlusskriterien nicht exakt übereinstimmen.

- Meta-Analysen (Daten aus den eingereichten Meta-Analysen sind vergleichbar, aber auch begrenzt interpretierbar aufgrund der generellen Limitationen von Meta-Analysen):
  - Barrionuevo et al, Efficacy of Pharmacological Therapies for the Prevention of Fractures in Postmenopausal Women: A Network Meta-Analysis, J Clin Endocrinol Metab. 2019 May 1;104(5):1623-1630.
  - Teriparatid, Abaloparatid, Denosumab, Romosozumab und die meisten Bisphosphonate zeigten die höchste Wirksamkeit bei der Reduktion des Fragilitätsrisikos in postmenopausalen Frauen.
  - Yang et al., Drug efficacies on bone mineral density and fracture rate for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a network meta-analysis, Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2019 Mar;23(6):2640-2668.
  - Abaloparatid, Denosumab und Teriparatid zeigten die höchste Wirksamkeit bei der Behandlung der postmenopausalen Osteoporose.
  - Händel et al., Fracture risk reduction and safety by osteoporosis treatment compared with placebo or active comparator in postmenopausal women: systematic review, network meta-analysis, and meta-regression analysis of randomised clinical trials, 2023 May 2;381:e068033. doi: 10.1136/bmj-2021-068033.
  - Die Behandlung mit osteoanabolen Therapien reduzierte wirksam vertebrale Frakturen unabhängig von Durchschnittsalter und Ausgangsrisiko, während antiresorptive Behandlungen bei älteren Patienten wirksamer zu sein schienen.
  - Reginster et al. Abaloparatide for risk reduction of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: a network meta-analysis, Osteoporos Int. 2019; 30(7): 1465–1473

Hier wird kurz nur folgende Meta-Analyse (NMA) zusammengefasst:

Reginster et al. Abaloparatide for risk reduction of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: a network meta-analysis, Osteoporos Int. 2019; 30(7): 1465–1473

In dieser Netzwerk-Metaanalyse wurde die Wirksamkeit von Abaloparatid im Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen zur Verringerung des Frakturrisikos bei Frauen mit postmenopausaler Osteoporose untersucht.

Der klinische Hauptendpunkt war das relative Risiko (RR) von Abaloparatid gegenüber Placebo und anderen verfügbaren Behandlungen zur Verringerung des Frakturrisikos. Von den 25 RCTs, die geeigneten vertebrealen Frakturen (VF) Daten lieferten, wurden 7 Studien ausgeschlossen, weil die Merkmale ihrer Patientenpopulation als zu unterschiedlich von denen der Patienten in ACTIVE angesehen wurden. Die endgültige Analyse umfasste daher 18 VF-Studien.

<sup>6</sup> Cosman et al., Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis, N Engl J Med 2016;375:1532-43.

<sup>7</sup> The score on the Fracture Risk Assessment Tool (FRAX),<sup>2</sup> developed by the World Health Organization ([www.shef.ac.uk/frax/](http://www.shef.ac.uk/frax/)), indicates the 10-year probability of major osteoporotic fracture, expressed as a percentage and calculated with bone mineral density.



### Resultat:

Alle Behandlungen zeigten eine höhere Wirksamkeit als Placebo, und alle Behandlungseffekte waren im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant für die Prävention von VF ( $p < 0,05$ ).

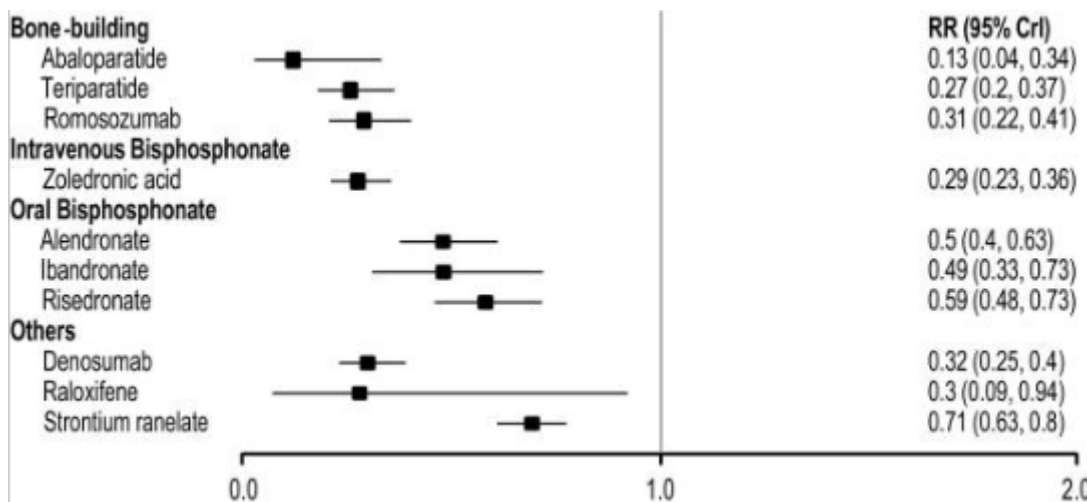


Abbildung 3. Relatives Risiko der Behandlungen im Vergleich zu Placebo bei vertebralem Frakturen. Die Behandlungseffekte waren für alle Behandlungen im Vergleich zu Placebo signifikant unterschiedlich.

Alle Behandlungen mit Ausnahme von Ibandronat hatten einen positiven Behandlungseffekt bei der Vorbeugung von Nicht-vertebralen Frakturen (NVF) im Vergleich zu Placebo, obwohl der Effekt für Raloxifen auf dem Niveau von  $p < 0,05$  statistisch nicht signifikant war.

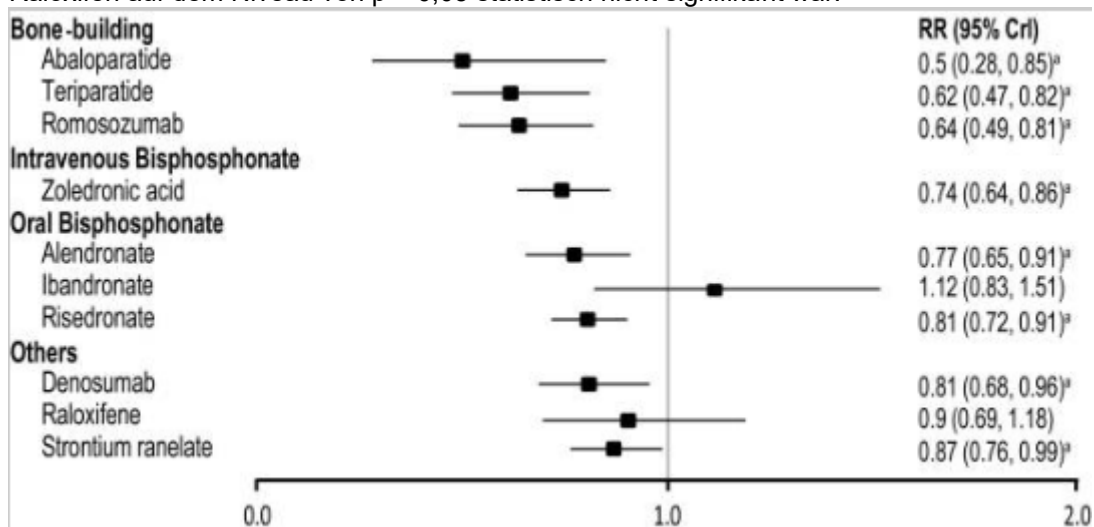


Abbildung 4. Relatives Risiko der Behandlungen im Vergleich zu Placebo bei nicht-vertebralen Frakturen.

### Limitation der Meta-Analyse:

- Sprachliche Einschränkung: Es wurden nur englischsprachige Publikationen berücksichtigt, weshalb 35 nicht-englische Studien ausgeschlossen wurden. Dies könnte zwar laut früheren Erkenntnissen keine Verzerrung verursachen, schränkt aber die Vollständigkeit ein.
- Heterogenität der eingeschlossenen Studien: Unterschiede im Design und den Populationscharakteristika der einbezogenen Studien stellen eine Einschränkung dar.
- Begrenzte Auswahl der Vergleichstherapien: Es wurden nur Therapien berücksichtigt, die in Leitlinien empfohlen oder wie Romosozumab noch in der Erprobung waren. Andere zugelassene Medikamente wie Bazedoxifen wurden nicht betrachtet.
- Keine Berücksichtigung von unerwünschten Ereignissen und Medikamentenkosten: Diese Faktoren, die die Adhärenz beeinflussen können, wurden in der NMA nicht untersucht.
- Mögliche Einschränkungen bei der Adhärenz: Es ist bekannt, dass die Adhärenz bei Bisphosphonaten mit der Zeit abnimmt und bei anabolen Mitteln besser ist, trotz täglicher Injektion. Diese Aspekte wurden nicht detailliert beurteilt.

Diese NMA zeigt, dass Abaloparatid das relative Risiko von VF und NVF bei Frauen mit PMO mit oder ohne vorherige Fraktur im Vergleich zu Placebo verringert, verglichen mit anderen Behandlungsoptionen.

Die Studie wurde von Radius Health (Zulassungsinhaber von TYMLOS in USA) finanziert.

### **Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit**

In der ACTIVE Studie konnte gezeigt werden, dass Abaloparatid signifikant das Auftreten von neuen Wirbelfrakturen reduziert hat im Vergleich zu Placebo. Weiterhin wurde gezeigt, dass die Knochenmineraldichte signifikant erhöht werden konnte im Vergleich zu Placebo.

Die Wirkung von Abaloparatid gegenüber Placebo auf nicht-vertebrale Frakturen war statistisch nicht signifikant. In der ACTIVEExtend Studie konnte gezeigt werden, dass bei einer Weiterbehandlung mit Alendronat das Risiko für neue Wirbelfrakturen auf einem niedrigen Niveau gehalten werden konnte.

Da in der ACTIVE Studie Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen ausgeschlossen wurden, aber ein erhöhtes Auftreten von MACE nicht komplett ausgeschlossen werden kann, sollte eine Therapie immer mit einem individuellen Nutzen-Risiko evaluiert werden.

### **3 Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

#### **Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrößen**

Fachinformation (Stand Oktober 2023)

*Posologie usuelle*

*Son utilisation ne doit être confiée qu'à un médecin ayant de l'expérience dans le traitement de l'ostéoporose.*

*La dose recommandée est de 80 microgrammes par voie sous-cutanée une fois par jour.*

*La durée totale maximale du traitement par l'abaloparatide ne doit pas excéder 18 mois (voir « Mises en garde et précautions »).*

*En cas d'apport alimentaire insuffisant, les patientes doivent recevoir un supplément de calcium et de vitamine D.*

*Après l'arrêt du traitement par l'abaloparatide, les patientes peuvent continuer à recevoir d'autres traitements contre l'ostéoporose tels que les bisphosphonates.*

Ein Injektor beinhaltet 3 mg an Abaloparatid. Dies deckt eine Behandlung für 30 Tage ab, da nach Anbruch von einem Injektor dieser nur 30 Tage haltbar ist. Eine Kur wird auf 18 Monate (=547.5 Tage) beschränkt. Für 18 Monate werden 19 Injektoren (aufgerundet von 18.25) benötigt.

#### **Beurteilung durch Zulassungsbehörden**

##### **EMA – Assessment Report (Stand 13. Oktober 2022) und Medicine Overview (Stand 22. Dezember 2022)**

*Efficacy of treatment with abaloparatide over 18 months regarding the incidence of new radiologically detected vertebral fractures was demonstrated in the pivotal study (abaloparatide 0.51% vs. placebo vs*

*4.2%). However, the study **failed to demonstrate statistically significant efficacy on non-vertebral fractures versus placebo** (abaloparatide 2.2% vs. placebo 3.1%). Only one hip fracture occurred in the study (on placebo). Similarity of the mechanism of action with teriparatide might allow some extrapolation regarding efficacy but direct in-study comparison with teriparatide was based on very few fracture events. New vertebral fractures occurred in 3/583 (0.51%) patients on abaloparatide versus 4/600 (0.67%) patients on teriparatide. Non-vertebral fractures occurred in 15/696 (2.2%) patients on abaloparatide versus 12/686 (1.7%) patients on teriparatide. There are **no studies comparing abaloparatide with bisphosphonates, the current standard therapy osteoporosis.***

*Regarding the grounds for refusal during the previous procedure; there is still only one randomised controlled trial conducted with fractures as the primary endpoint (BA058-05-003/005). There were GCP-related findings during the procedure which led to a significantly reduced study population in the pivotal study with the consequence that no statistically significant effect on the non-vertebral fractures*

could be demonstrated vs placebo. However, additional supportive data has been submitted; a placebo-controlled Phase 3 study in Japan, a histomorphometric study in patients, an additional analysis of the hip DXA images, and an observational cohort study using US claims data giving some support of comparable effectiveness vs teriparatide in a US population. **In summary, the applicant has demonstrated reduction of radiological vertebral fractures compared to placebo.** The effect of abaloparatide versus placebo on non-vertebral fractures was not statistically significant but the data were indicative of a trend in favour of abaloparatide. The results regarding increasing BMD compared to placebo in lumbar spine, hip and femoral neck are convincing. Therefore, in this particular case, there seems not to be a scientific reason to presume efficacy only for vertebral but not for non-vertebral fractures, regardless of statistical significance being demonstrated for vertebral (but not for non-vertebral) fractures. From the totality of information, including both the data from the pivotal study and supportive studies as well as knowledge of the effects of teriparatide (same molecule class, same mode of action), the efficacy of abaloparatide could be considered sufficiently demonstrated in the applied indication.

Regarding safety, the side effects of Eladynos were mostly mild to moderate. Although Eladynos can increase the heart rate after injection, there is no evidence that it causes major heart problems. As a precaution, doctors should assess the risks before starting treatment and should monitor the heart function of patients with cardiovascular disease (affecting the heart and blood circulation).

The European Medicines Agency decided that Eladynos' benefits are greater than its risks and it can be authorised for use in the EU.

#### **FDA – Summary Review (Stand 30. Juni 2017) und Medical Review (Stand 30 März 2017)**

The efficacy of abaloparatide was evaluated in postmenopausal women with osteoporosis who were randomized to receive 18 months of double-blind treatment with abaloparatide 80 mcg or placebo. Patients also received daily supplemental calcium and vitamin D. Compared to placebo, abaloparatide reduced the incidence of new morphometric (radiographically defined) vertebral fractures, prolonged the time to nonvertebral fracture, and increased bone mineral density at the lumbar spine and hip. The safety profile of abaloparatide is similar to that of teriparatide (trade name Forteo; another drug approved to treat postmenopausal osteoporosis) so their labeling will be similar. Both abaloparatide and teriparatide cause osteosarcoma in rats. The relevance to humans is unknown. Osteosarcoma is rare in humans. We will use enhanced pharmacovigilance to improve the quality of spontaneous reports submitted to the FDA Adverse Event Reporting System.

Abaloparatide can cause hypercalcemia, hypercalciuria, nausea, dizziness and orthostasis (particularly tachycardia), hyperuricemia (without an apparent increase in gout) and injection site reactions. These risks can generally be monitored (e.g., with blood or urine testing) or mitigated with specific interventions (e.g., having the patient sit or lie down if orthostasis occurs), and can all be adequately handled with labeling. These adverse reactions usually did not lead to discontinuation from the trial, although it is possible that some patients treated in clinical practice may have more severe reactions. In summary, the Division's assessment is that the benefits of abaloparatide on fracture risk reduction in postmenopausal osteoporosis outweigh the identified risks and uncertainties, all of which can be adequately mitigated with labeling alone.

**Because of the uncertainty about osteosarcoma risk, abaloparatide should be reserved (as is Forteo) for women with PMO who are at high risk for fracture,** based on a history of fracture or other factors. For this intended population, the benefit of treatment with abaloparatide should well exceed the risks in most cases. The absolute risk reductions of 3.6% for vertebral fracture and 1.8% for non-vertebral fracture with abaloparatide in the phase 3 study indicate that about 1 woman in 20 with PMO will avoid a serious fracture by use of the drug, assuming a similar baseline level of risk. For women at higher risk, benefits of treatment would be greater. Because of the large size of the phase 3 study, the probability of unanticipated serious safety issues is expected to be low, particularly when considering the extensive experience with Forteo (nearly ... patients treated since 2002). In sum, approval of abaloparatide for the treatment of PMO is fully supported by the efficacy and safety demonstrated in this population.

**Beurteilung ausländischer Institute**  
IQWiG/G-BA (Stand 02. Juli 2024)

*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. Diese Mindestdauer entspricht den Vorgaben der EMA zur Untersuchung medikamentöser Interventionen bei Osteoporose bei postmenopausalen Frauen, um Daten hinsichtlich Frakturen und Sicherheit zu erheben. 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. [...] 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.

Tabelle 5: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
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>	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>		

NICE – Final draft guidance (Stand 21. Juni 2024)

**1 Recommendations**

1.1 Abaloparatide is recommended as an option for treating osteoporosis after menopause in women, trans men and non-binary people, only if **they have a very high risk of fracture**. It is only recommended if the company provides it according to the commercial arrangement.[...]

1.2 If people with the condition and their healthcare professional consider abaloparatide, romosozumab and teriparatide to be suitable treatments, after discussing the advantages and disadvantages of all the options, the least expensive suitable treatment should be used. Administration costs, dosages, price per dose and commercial arrangements should all be taken into account.

The most likely cost-effectiveness estimates for abaloparatide are within the range that NICE considers an acceptable use of NHS resources. So, abaloparatide is recommended.

**3.2 The Population**

The population in the NICE scope and the marketing authorisation is women after menopause with osteoporosis at increased risk of fracture. The population addressed in the company submission is narrower than this regarding fracture risk, because it only includes people at very high risk of fracture. The National Osteoporosis Guidelines Group (NOGG) clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis defines ‘very high risk’ as a fracture probability (based on the Fracture Risk Assessment Tool [FRAX]) that exceeds the threshold for intervention by 60%. The company said that abaloparatide would be used at the same place in the treatment pathway as romosozumab or teriparatide.

HAS (Stand 09. Januar 2025)

Avis favorable au remboursement uniquement dans le traitement de l’ostéoporose chez les femmes ménopausées ayant soit un antécédent d’au moins une fracture vertébrale soit un antécédent d’au

*moins deux fractures. Avis défavorable au remboursement dans les autres situations couvertes par l'indication AMM.*

*Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?*

*Compte-tenu :*

- de la démonstration de la supériorité de l'abaloparatide par rapport au placebo chez des patientes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique sur la survenue de nouvelles fractures vertébrales à 18 mois et sur la variation de DMO à 18 mois au niveau de la hanche, du col fémoral, et du rachis lombaire,*
- d'un maintien suggéré de l'efficacité dans le temps (données à 43 mois) chez les patientes ayant reçu un relai par alendronate à 18 mois sur les fractures vertébrales,*

*mais au regard :*

- de la démonstration de l'efficacité de l'abaloparatide par rapport au placebo sur la survenue de nouvelles fractures vertébrales à 18 mois, avec une quantité d'effet modeste, et sur les critères non cliniques de variation de DMO à 18 mois au niveau de la hanche, du col fémoral, et du rachis lombaire,*
- de l'absence de différence statistiquement significative entre l'abaloparatide et le placebo sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé de survenue des fractures non vertébrales, critère pourtant pertinent dans l'indication,*
- et en l'absence de donnée robuste permettant de situer l'apport de l'abaloparatide par rapport aux comparateurs existants, notamment par rapport au tériparatide,*

*la Commission considère que ELADYNOS (abaloparatide) est une option thérapeutique dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées ayant soit un antécédent d'au moins une fracture vertébrale soit un antécédent d'au moins deux fractures.*

*Dans les autres situations de l'indication de l'AMM, la Commission considère que ELADYNOS (abaloparatide) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.*

*Service médical rendu (SMR)*

*– FAIBLE uniquement dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées ayant soit un antécédent d'au moins une fracture vertébrale soit un antécédent d'au moins deux fractures*

*– INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans les autres situations de l'AMM.*

Australia (Stand 06. November 2024)

*Indication : ELADYNOS is indicated for the treatment of osteoporosis in postmenopausal women at increased risk of fracture.*

Kanada (Stand 04. November 2022)

Manufacturer Requested Reimbursement Criteria:

For the treatment of osteoporosis in postmenopausal women at high risk of fracture or who have failed on other available osteoporosis therapy.

Clarification:

**Voluntarily withdrawn** by the sponsor on 04 Nov 2022

SMC/ NCPE/TLV und EuNetHTA – N.A.

### **Expertengutachten**

Es wurde ein Expertengutachten eingereicht. Darin werden folgende Aussagen zum Platz in der Therapie und folgende Empfehlung gemacht:

*[...] Although past reimbursement criteria for TPT placed this drug as 2nd line therapy once standard AR treatment had failed, current guidelines, including in Switzerland, recommend to use osteoanabolic drugs as first line therapy in patients at very high fracture risk.[...]*

*These guidelines do not yet include APT, since it has only recently been approved in Switzerland. [...]*

*[...] Due to the paucity of osteoanabolic drugs so far available in Switzerland and the demonstrated benefits of APT on vertebral and non-vertebral fractures, as well as on BMD at both spine and hip, -*

*the latter being the unique surrogate marker for fracture risk reduction, the addition of APT to our armamentarium to treat severe osteoporosis would be a great advantage for our patients.*

### Medizinischer Bedarf

Bisphosphonate und Denosumab sind die am häufigsten verschriebenen antiresorptiven Medikamente zur Behandlung von Osteoporose.

Knochenbildende Präparate standen bisher nur begrenzt zur Verfügung. Es besteht ein Bedarf an wirksamen und sicheren Behandlungsalternativen.

Teriparatid ist ein osteoanaboler Wirkstoff und ist auf der SL als Zweitlinientherapie beschränkt.

Romosozumab ist ebenfalls ein osteoanaboler Wirkstoff und seit 01. April 2025 unbefristet mit einer Limitierung auf der SL gelistet.

Abaloparatid aktiviert wie Teriparatid den PTH1-Rezeptor-Signalweg und wirkt ebenfalls osteoanabol.

Abaloparatid kann als therapeutische Alternative für Patientinnen mit einem hohem und sehr hohem/imminenten Osteoporoserisiko angesehen werden. Dabei ist eine individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung notwendig, gerade in der Hinsicht auf die Kontraindikationen und den besonderen Warnhinweisen zum Thema «Orthostatische Hypotonie und erhöhte Herzfrequenz».

Abaloparatid wird noch nicht in den Schweizer Leitlinien erwähnt und es bestehen keine Head-to-Head Studien zu den anderen osteoanabolen Wirkstoffen.

### Beurteilung der Zweckmässigkeit

Als osteoanaboler Wirkstoff können es als Behandlungsalternative zu Abaloparatide Teriparatid und Romosozumab angesehen werden. In den vorläufigen NICE Guidelines wird Abaloparatide nur für Menopause Patienten mit **sehr hohem** Frakturrisiko empfohlen.

## 4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) für TYMLOS/ 1 Injektor/ 3mg/1.5ml (Berücksichtigung einer Therapiedauer über 2 Jahre, inkl. der Nachbehandlung mit Biphosphonate oder Denosumab (6 Mte bei TYMLOS bzw. 12 Mte bei EVENITY) bis zur voraussichtlich ersten DEXA-Messung nach 2 Jahre):

Präparat	Wirkstoff	Packungsgrösse/ Dosisstärke	FAP	Dosierung	Anmerkung	Max Therapiedauer	Kurkosten	Therapiedauer - 2 Jahre
TYMLOS	Abaloparatid	Injektor 1 Stück/ 3mg/1.5ml	284.38	La dose recommandée est de 80 microgrammes par voie sous-cutanée une fois par jour. La durée totale maximale du traitement par l'abaloparatide ne doit pas excéder 18 mois	Ein Injektor deckt die Behandlung von 30 Tagen ab. 1 Jahr = 365 Tage; 1/2 Jahr = 182.5 Tage; 18 Monate = 547.5 Tage. Es werden 18.25 Injektoren benötigt -> 19 Injektoren	18 Monate	5'403.15	5'532.43
Biphosphonate oder Denosumab						6 Monate	129.28	
EVENITY	Romosozumab	Fertipen 2 Stk / 105 mg	439.49	Die empfohlene Dosis von Romosozumab beträgt 210 mg (verabreicht in Form von zwei subkutanen Injektionen zu je 105 mg). Die Verabreichung sollte einmal monatlich über die Dauer von 12 Monaten erfolgen.	2 Fertipens deckt die Behandlung von 1 Monat ab.	12 Monate	5'273.88	5'532.43

Biphosphonate oder Denosumab						12 Monate	258.55	
							TQV [Fr.]	5'532.43
							TQV Preis [Fr.]	284.38

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 10. März 2025, Preisen aus 2 Referenzländern (D, UK) und Wechselkursen zu 0.95/Euro und Fr. 1.13/GBP. Daraus resultiert folgender Preis:

	APV (FAP)
Injektor, 3mg/1.5ml, 1 Stück	Fr. 328.94

- der vom BAG derzeit als wirtschaftlich erachtete Preis entspricht dem TQV-Preis von EVENITY über eine Therapiedauer von 2 Jahren (12 Monate EVENITY, 12 Monate Biphosphonate oder Denosumab vs. 19 Mte TYMLOS, 6 Mte Biphosphonate oder Denosumab), und liegt insofern unterhalb des Mittelwertes von APV und TQV, da aufgrund der aktuellen Datenlage (fehlende Head-to-Head-Studien, fehlende Definition zum Platz der Therapie zu anderen Therapiealternativen in den Guidelines), der vorgesehenen Limitierung und des Wirtschaftlichkeitsprinzips nach Artikel 43 Absatz 6 KVG keine höheren Kosten für TYMLOS gerechtfertigt sind,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
Injektor, 3mg/1.5ml, 1 Stück	Fr. 284.38	Fr. 325.70

- mit einer Limitierung:  
*„Die Therapie bedarf der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.*

*Die Verschreibung von TYMLOS darf nur von:*

- einem Facharzt für Endokrinologie oder
- einem Facharzt für Rheumatologie oder
- einem Facharzt eines anderen FMH-Spezialgebiets vorgenommen werden, der in einer auf die Behandlung von Knochenerkrankungen spezialisierten Abteilung eines der in diesem Bereich anerkannten Spitalzentrum tätig ist (Spitäler/Institute der Kategorie A, B und C gemäss der Liste der Weiterbildungsstätten der FMH (<http://www.siwf-register.ch>) und/oder über ein FLS (Fracture Liaison Services) verfügt).

*TYMLOS wird vergütet als Monotherapie (mit Ausnahme einer Kalzium- und Vitamin-D Supplementation) zur Behandlung einer schweren Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit:*

- **einem imminenten (unmittelbaren) Frakturrisiko** gemäss den SVGO-Empfehlungen 2020, d.h. eine Vorgeschichte einer typischen osteoporotischen Fraktur (Major Osteoporotic Fracture; MOF - Wirbel, Hüfte, Becken oder Humerus), innerhalb der letzten 24 Monate, **in Verbindung mit einem T-Score  $\leq -3.5$**  (gemessen an der Wirbelsäule oder Hüfte)

*oder*

- **einem sehr hohen Frakturrisiko** gemäss den SVGO-Empfehlungen 2020, d.h. die 10-Jahres Wahrscheinlichkeit einer MOF, bewertet mittels FRAX-Tools muss altersunabhängig mindestens 20% über der Behandlungsschwelle liegen

*oder*

- einer Vorgeschichte von **mindestens zwei typischen osteoporotischen Frakturen**.

*Es können maximal 19 Packungen pro Patientin TYMLOS vergütet werden.*

*Nach Abschluss der 18-monatigen Behandlung muss auf eine antiresorptive Therapie umgestellt werden, um den mit Abaloparatid erzielten therapeutischen Nutzen zu verlängern.“,*

- mit folgender Auflage:  
TYMLOS wird zum Mittelwert aus TQV und APV jedoch maximal mit einer Preisparität zu EVENITY (Romosozumab) bzw. maximalen Preis entsprechend dem Preis von EVENITY per 01. April

2025 in die SL aufgenommen. Das BAG behält sich vor, im Rahmen der Überprüfung der Aufnahmebedingungen alle drei Jahre Anpassungen bezüglich der Berechnung im TQV vorzunehmen, insofern andere Therapiedauern für Biphosphonate oder Denosumab bei TYMLOS zukünftig zu berücksichtigen sind. Dies betrifft allfällige Aktualisierungen in den Leitlinien bezüglich der berücksichtigten Therapiedauer.