

Neu: Romosozumab bei manifester Osteoporose

Weniger Knochenbrüche bei postmenopausalen Frauen

Für die Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko steht mit dem monoklonalen Antikörper Romosozumab in Kürze (Ende 2020) auch in der Schweiz eine Substanz mit neuem Behandlungsansatz zur Verfügung. Der Wirkstoff wird einmal pro Monat subkutan injiziert; die Therapiedauer liegt bei maximal 12 Monaten.

Die erhöhte Fragilität des osteoporotischen Knochengewebes wird bisher entweder durch knochen-aufbauende (osteoblastische) oder den Knochenabbau hemmende (antiresorptive) Wirkstoffe behandelt. Mit dem neuen humanisierten monoklonalen Antikörper Romosozumab steht in Kürze eine Substanz zur Verfügung, die aufgrund ihres neuen dualen Wirkprinzips offenbar beides kann.

Dualer Wirkmechanismus

Romosozumab entfaltet seine Wirkung über die Blockade des Glykoproteins Sklerostin, eines Botenstoffs der Osteozyten, der regulierend in den Knochenstoffwechsel eingreift: er hemmt die Knochenneubildung sowie die Funktion, Ausdifferenzierung und Proliferation der Osteoblasten. Als Sklerostin-Antikörper stimuliert und stärkt Romosozumab dagegen den Knochenaufbau, wirkt in geringerem Ausmass aber auch hemmend auf den Knochenabbau, da er auch die Osteoklastenaktivitäten beeinflusst (1). Diese osteoblastische und antiresorptive Wirkung führt zu einem signifikant niedrigeren Frakturrisiko.

Signifikante Überlegenheit gegenüber Alendronat

In ARCH, der randomisierten kontrollierten Zulassungsstudie, wurde die Wirkung von Romosozumab (12 Monate) versus Alendronat verglichen (2). Danach erhielten die Probandinnen beider Stu-

dienarme mindestens weitere 12 Monate Alendronat allein. Bei Studienende zeigte sich, dass die Behandlung mit Romosozumab das relative Risiko neuer vertebraler Frakturen um 48% (6,2 vs 11,9%; $p = < 0,001$) sowie klinischer Hüft- (27,4%) und non-vertebraler Frakturen (19%) im Vergleich zu Alendronat statistisch signifikant senken konnte. Die Abnahme des Frakturrisikos in der Verumgruppe konnte auf eine deutliche Erhöhung der Knochendichte zurückgeführt werden.

Das in Deutschland ansässige unabhängige Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) sieht daher in seiner Nutzenbewertung (3) einen «beträchtlichen Zusatznutzen für postmenopausale Frauen mit manifester Osteoporose, wenn sie mit Romosozumab (gefolgt von Alendronat) behandelt werden.»

Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse unter Romosozumab erhöht

Keinen Eingang in die Nutzenbewertung der IQWiG fanden die möglichen unerwünschten kardiologischen Wirkungen der Romosozumab-Therapie: Neben Gelenkschmerzen, Kopfschmerzen und Nasopharyngitis (die relativ häufig waren) zeigte sich bei den Romosozumab-Patientinnen – im Vergleich zu Alendronat – ein erhöhtes Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse wie Herzinfarkte oder Schlaganfälle (2). Dennoch beurteilte das IQWiG das Sicherheitsprofil des Wirkstoffs in seiner Nutzenbewertung als positiv und seine Verträglichkeit als gut.

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ) sieht das jedoch anders (4). Aus ihrer Sicht wurde die kardiovaskuläre Sicherheit durch das IQWiG nicht ausreichend berücksichtigt, denn aus der ARCH-Studie gehe hervor, dass es bei 2,5% der Patientinnen in der Verumgruppe (1,9% unter Alendronat) im ersten Jahr zu einem schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignis (Herzinfarkt, Schlaganfall) kam. Von schweren

kardialen Komplikationen waren zudem 2,6% der Romosozumab-Patientinnen (1,6% unter Alendronat) betroffen. Die EMA reagierte auf diese Befunde mit einer Einschränkung der Indikation auf Frauen ohne Herzinfarkte und Schlaganfälle in der Anamnese, um das Risiko kardiovaskulärer Nebenwirkungen so einzuschränken.

Die AKdÄ sieht die Nutzenbewertung des IQWiG kritisch: Der Zusatznutzen für Romosozumab sei bisher lediglich gegenüber Alendronat, nicht aber gegenüber Denosumab oder Teriparatid nachgewiesen, die eine ähnliche relative und absolute Reduktion des Frakturrisikos aufweisen würden. Zudem sieht die AKdÄ aufgrund der noch nicht endgültig zu bewertenden kardiovaskulären Sicherheit und fehlender Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (im Vergleich zu Alendronat) «höchstens einen geringen Zusatznutzen» für die Anwendung von Romosozumab (4).

CR

Literatur:

1. Bandeira L, Lewiecki EM, Bilezikian JP: Romosozumab for the treatment of osteoporosis; Expert Opin Biol Ther 2017;17 (2): 255–263.
2. Saag KG, Petersen J, Brandi ML et al.: Romosozumab or Alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. NEJM 2017; 377 (15): 1417–1427. doi: 10.1056/NEJMoa1708322.
3. Romosozumab bei Osteoporose: Beträchtlicher Zusatznutzen für Frauen nach der Menopause. Pressemitteilung vom 15.06.2020. <https://iqwig.de/de/presse/pressemitteilungen/2020/romosozumab-bei-osteoporose-betraechtlicher-zusatznutzen-fuer-frauen>.
4. Romosozumab (Osteoporose, postmenopausale Frauen): Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäss § 35a SGB V, 6. Juli 2020. www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Romosozumab/Romosozumab-EB.pdf