



**Bitte beachten Sie: Wenn Sie damit einverstanden sind, dass die Seiten 2 und 3 mitveröffentlicht werden, setzen Sie bitte das entsprechende Häkchen auf Seite 2 bzw. Seite 3. Sollten Sie nicht damit einverstanden sein, wird der Vorschlag ab Seite 4, also ab hier, veröffentlicht.**

**3. Prägnante Kurzbeschreibung Ihres Vorschlags (max. 85 Zeichen inkl. Leerzeichen) \***

Etablierung eines OPS Codes für Romosozumab

**4. Mitwirkung der Fachverbände \***

(siehe **Hinweise** am Anfang des Formulars)

- Es liegen keine schriftlichen Erklärungen über die Unterstützung des Vorschlags oder Mitarbeit am Vorschlag seitens der Fachverbände vor.
- Dem BfArM werden zusammen mit dem Vorschlag schriftliche Erklärungen über die Unterstützung des Vorschlags oder Mitarbeit am Vorschlag seitens der folgenden Fachverbände übersendet.

Bitte entsprechende Fachverbände auflisten:

Dachverband Osteologie e.V.  
Dachverband der deutschsprachigen wiss. Gesellschaften für Osteologie  
  
Deutsche Gesellschaft für Medizinische Abrechnung (DGMA) e.V.

**5. Der Vorschlag betrifft ein Verfahren, das durch die Verwendung eines bisher nicht spezifisch kodierbaren Medizinproduktes charakterisiert ist \***

- Nein
- Ja

**a. Name des Medizinproduktes und des Herstellers (Ggf. mehrere. Falls Ihnen ähnliche Produkte bekannt sind, führen Sie diese bitte auch auf.)**

**b. Datum der letzten CE-Zertifizierung und Zweckbestimmung laut Gebrauchsanweisung**



## 6. Inhaltliche Beschreibung des Vorschlags \*

(ggf. inkl. Vorschlag für (neue) Schlüsselnummern, Klassentitel, Inklusiva, Exklusiva, Hinweise und Klassifikationsstruktur; bitte geben Sie ggf. auch Synonyme und/oder Neuordnungen für das Alphabetische Verzeichnis an)

Die Schlüsselnummer 6-009 "Applikation von Medikamenten" soll um einen Schlüssel für das Medikament Romosozumab mit verschiedenen Dosisklassen bei der Indikation der manifesten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko im OPS Katalog ergänzt werden:

Vorschlag:

6-009.o Romosozumab, subkutan

.o1 100 mg bis unter 200 mg

.o2 200 mg bis unter 300 mg

.o3 300 mg bis unter 400 mg

.o4 400 mg bis unter 500 mg

.o5 400 mg bis unter 600 mg

.o6 600 mg bis unter 700 mg

.o7 700 mg oder mehr

Anmerkung:

Die empfohlene Dosis beträgt einmal monatlich 210 mg Romosozumab (als zwei subkutane Injektionen von je 105 mg) über einen Zeitraum von 12 Monaten.

Danach fallen meist ein oder zwei Dosisgaben in den Zeitraum der stationären Liegedauer.

Um auch Fälle mit einer längeren Liegedauer und der erfolgten wiederholten Gabe von Romosozumab sachgerecht abbilden zu können, wurde die oben genannte Dosisdifferenzierung gewählt.

## 7. Problembeschreibung und Begründung des Vorschlags

### a. Problembeschreibung \*

Romosozumab ist der erste zugelassene Sklerostin-Inhibitor zur Behandlung der manifesten Osteoporose.

Romosozumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper (IgG2), der Sklerostin bindet und hemmt und somit aufgrund der Aktivierung von Saumzellen (bone lining cells), der gesteigerten Knochenmatrixproduktion durch Osteoblasten und Rekrutierung von Osteoprogenitorzellen den Knochenaufbau stärkt. Zusätzlich führt Romosozumab zu Veränderungen bei der Expression von Osteoklastenmediatoren, was den Knochenabbau hemmt. Dieser duale Wirkmechanismus mit verstärktem Knochenaufbau und gehemmtem Knochenabbau führt zu einem raschen Anstieg der trabekulären und kortikalen Knochenmasse, einer Verbesserung der Knochenstruktur und der Festigkeit.

Indikationsgebiete (1)

EVENTITY ist angezeigt für die Behandlung der manifesten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko.

Dosierung (1)

Die empfohlene Dosis beträgt einmal monatlich 210 mg Romosozumab (als zwei subkutane Injektionen von je 105 mg) über einen Zeitraum von 12 Monaten. Die Patienten sollten vor und während der Behandlung ausreichend Kalzium und Vitamin D einnehmen. Nach Abschluss der

Therapie mit Romosozumab ist die Umstellung auf eine antiresorptive Therapie angebracht, um den mit Romosozumab erzielten Nutzen über 12 Monate hinaus zu erhalten.

#### Wirkmechanismus (1)

Romosozumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper (IgG2), der Sklerostin bindet und hemmt und somit aufgrund der Aktivierung von Saumzellen (bone lining cells), der gesteigerten Knochenmatrixproduktion durch Osteoblasten und Rekrutierung von Osteoprogenitorzellen den Knochenaufbau stärkt. Zusätzlich führt Romosozumab zu Veränderungen bei der Expression von Osteoklastenmediatoren, was den Knochenabbau hemmt. Dieser duale Wirkmechanismus mit verstärktem Knochenaufbau und gehemmtem Knochenabbau führt zu einem raschen Anstieg der trabekulären und kortikalen Knochenmasse, einer Verbesserung der Knochenstruktur und der Festigkeit.

#### Evidenzlage (1)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Romosozumab wurde in zwei pivotalen Studien, einer Alendronat-kontrollierten (ARCH) und einer placebokontrollierten Studie (FRAME), untersucht.

#### ARCH-Studie (2)

ARCH war eine multizentrische, multinationale, randomisierte, doppelblinde, Alendronat-kontrollierte Überlegenheitsstudie mit 4093 postmenopausalen Frauen im Alter von 55 bis 90 Jahren (Durchschnittsalter 74,3 Jahre) mit Osteoporose und vorausgegangenen Fragilitätsfrakturen. Die in die Studie eingeschlossenen Frauen hatten entweder einen T-Score der Knochenmineraldichte (bone mineral density, BMD) von  $\leq -2,50$  an Gesamthüfte oder Oberschenkelhals und entweder mindestens 1 moderate oder schwere vertebrale Fraktur oder mindestens 2 milde vertebrale Frakturen oder einen BMD-T-Score an Gesamthüfte oder Oberschenkelhals von  $\leq -2,00$  und entweder mindestens 2 moderate oder schwere vertebrale Frakturen oder eine Fraktur des proximalen Oberschenkelknochens, die innerhalb von 3 bis 24 Monaten vor der Randomisierung auftraten. Die Frauen wurden randomisiert (1:1), um über einen Zeitraum von 12 Monaten verblindet entweder monatlich subkutane Injektionen von Romosozumab oder wöchentlich oral verabreichtes Alendronat zu erhalten. Nach der 12-monatigen doppelblinden Studienperiode wurden die Frauen in beiden Armen auf Alendronat umgestellt. Die Frauen erhielten täglich Kalzium und Vitamin-D-Präparate. Die primären Wirksamkeitsendpunkte waren die Inzidenz neuer vertebraler Frakturen bis einschließlich Monat 24 und die Inzidenz klinischer Frakturen (nicht-vertebrale Fraktur und klinische vertebrale Fraktur) bei der Primäranalyse. Romosozumab senkte die Inzidenz neuer vertebraler Frakturen bis einschließlich Monat 24 (adjustierter p-Wert  $< 0,001$ ) und die Inzidenz klinischer Frakturen bei der Primäranalyse (adjustierter p-Wert  $< 0,001$ ) sowie die Inzidenz nicht-vertebraler Frakturen (inklusive Hüftfrakturen) bei der Primäranalyse (adjustierter p-Wert = 0,040) im Vergleich zur Behandlung mit Alendronat allein. Romosozumab gefolgt von Alendronat führte im Vergleich zu Alendronat allein zu einer höheren BMD in den Monaten 12 und 24 (p-Wert  $< 0,001$ ). Nach 12-monatiger Behandlung erhöhte Romosozumab bei 98 % der postmenopausalen Frauen die BMD an der Lendenwirbelsäule gegenüber Baseline. Der in den ersten 12 Monaten erzielte signifikante Unterschied bei der BMD wurde bei der Umstellung auf/Fortsetzung mit Alendronat bis Monat 36 beibehalten. Behandlungsunterschiede an der Lendenwirbelsäule, der Gesamthüfte und am Oberschenkelhals wurden in Monat 6 beobachtet.

#### FRAME-Studie (3)

FRAME war eine multizentrische, multinationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie mit 7180 postmenopausalen Frauen im Alter von 55 bis 90 Jahren (Durchschnittsalter 70,9 Jahre). 40,8 % der in die Studie eingeschlossenen Frauen wiesen bei Baseline eine manifeste Osteoporose mit einer vorausgegangenen Fraktur auf. Die co-primären Wirksamkeitsendpunkte waren die Inzidenz neuer vertebraler Frakturen bis einschließlich Monat 12 und 24. Romosozumab senkte die Inzidenz neuer vertebraler Frakturen bis einschließlich Monat 12 (relative Risikoreduktion: 73 % [95 %-KI: 53; 84], adjustierter p-Wert  $< 0,001$ ) und nach der Umstellung auf Denosumab bis einschließlich Monat 24 (relative Risikoreduktion: 75 % [95 %-KI: 60; 84], adjustierter p-Wert  $< 0,001$ ).

**STRUCTURE-Studie (4)**

STRUCTURE war eine randomisierte, offene Studie, in welcher die Änderung der Knochendichte durch Romosozumab oder Teriparatid bei vorbehandelten Patienten untersucht wurde. Eingeschlossen wurden 436 postmenopausale Frauen mit osteoporotischer Fraktur, welche mindestens für 3 Jahre vor Einschluss mit Bisphosphonaten behandelt wurden. Nach 12-monatiger Therapie mit Teriparatid war ein leichtes Absinken der Knochendichte in der Hüfte um 0,5 % zu verzeichnen. Bei Romosozumab war ein signifikanter Anstieg der Knochendichte um 2,9 % ( $p < 0,0001$ ) zu beobachten. An der Lendenwirbelsäule stieg die Knochendichte nach 12 Monaten Romosozumab um 9,8 %, unter Teriparatid war es im gleichen Zeitraum 5,4 %.

**Problembeschreibung**

Die Therapie mit Romosozumab kann bisher nicht über einen spezifischen OPS-Kode sachgerecht abgebildet werden. Romosozumab besitzt aufgrund seines dualen Wirkmechanismus eine neuartige und innovative Therapiemöglichkeit für die Behandlung der manifesten Osteoporose.

Eine differenzierte Darstellung dieser Therapieoption und Berücksichtigung der anteiligen Arzneimittelkosten kann ohne eigene OPS-Differenzierung nicht gelingen. Daher wird die Neuaufnahme entsprechender OPS-Kodes beantragt (s.o. unter 6.)

**Literaturquellen:**

- 1) Fachinformation EVENITY, Stand: Dezember 2019
- 2) Saag KG et al. N Engl J Med 2017;377:1417-1427
- 3) Cosman F, et al. N Engl J Med 2016 Oct 20;375(16):1532-1543
- 4) Langdahl BL et al.: Lancet 2017; 390:1585–1594

**b. Inwieweit ist der Vorschlag für die Weiterentwicklung der Entgeltsysteme relevant? \***

Um für den Wirkstoff Romosozumab für die o. g. Indikationen ein NUB-Entgelt oder ein Zusatzentgelt einführen zu können, ist die Abbildung des Medikamentes und der Dosisklassen im OPS erforderlich.

Die Jahrestherapiekosten bzw. die erwarteten Medikamentenkosten der stationären Gesamtbehandlungsdauer sind entsprechend hoch und liegen bei mindestens 953,67 € pro stationärem Fall. Diese Kosten werden bei Weitem nicht über die vom InEK kalkulierten Arzneimittelkosten der jeweiligen DRGs refanziert.

Damit entsteht eine deutliche Kostenunterdeckung bei der Anwendung von Romosozumab. Die zusätzlichen Kosten müssen bislang die Kliniken tragen.

Um eine sachgerechte Refinanzierung der Arzneimittelkosten im Kontext des DRG-Systems zu ermöglichen, ist ein eigener OPS-Kode für die Gabe von Romosozumab als Leistungsbezeichner notwendig.

**c. Verbreitung des Verfahrens \***

- Standard (z.B., wenn das Verfahren in wissenschaftlichen Leitlinien empfohlen wird)
- Etabliert (z.B., wenn der therapeutische Stellenwert in der Literatur beschrieben ist)
- In der Evaluation (z.B., wenn das Verfahren neu in die Versorgung eingeführt ist)
- Experimentell (z.B., wenn das Verfahren noch nicht in die Versorgung eingeführt ist)
- Unbekannt

**d. Angaben zu Leitlinien, Literatur, Studienregistern usw. (maximal 5 Angaben)**

- 1) Leitlinien der Endocrine Society (2020): Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update 2020; Shoback D et al., J Clin Endocrinol Metab. 2020 Mar 1;105(3):dgaa048
- 2) Leitlinien der SVGO (2020): 2020 recommendations for osteoporosis treatment according to fracture risk from the Swiss Association against Osteoporosis (SVGO); Ferrari et al., Swiss Med Wkly . 2020 Sep 29;150:w20352
- 3) Position-Paper des IOF und der ECTS (2020): Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures; Kanis et al., Osteoporosis International (2020) 31:1–12
- 4) DVO Leitlinien in Überarbeitung. Statement zu Romosozumab unter <http://dv-osteologie.org/osteoporose-leitlinien>

**e. Kosten (ggf. geschätzt) des Verfahrens \***

Die empfohlene Dosis Romosozumab beträgt einmal monatlich 210 mg (als zwei subkutane Injektionen von je 105 mg) über einen Zeitraum von 12 Monaten. Daraus ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 11.444,04 € (Kostenberechnung nach Apothekenverkaufspreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import) (5).

Ausgehend von den mittleren Liegedauer, die in den relevanten DRGs zwischen 4,2 (I68D) und 19,8 Tagen (I41Z) liegen, ist davon auszugehen, dass die zusätzlichen Kosten pro Behandlung mindestens 1/12 der Jahrestherapiekosten und damit 953,67 € betragen (=210mg).

Bei längeren stationären Liegedauern oder Fallzusammenfassungen nach den Vorgaben der Fallpauschalenvereinbarung (FPV) können auch zwei oder mehr monatliche Gaben Romosozumab in einem stationären Aufenthalt auftreten. Die erwarteten Kosten liegen dann bei 1.907,34 € bis 2.861,01 €.

Die Hauptdiagnosen M80.0- und M81.0- werden hauptsächlich in der DRG I69A abgebildet.

I69A: Knochenkrankheiten und spez. Arthropathie mit bestimmter Arthropathie oder Muskel- / Sehnenkrankung bei Para- /Tetraplegie

Diese DRG wird im Jahr 2021 mit einem Relativgewicht von 0,578 bewertet. Bei einem Bundesbasisfallwert von 3.750 € wird die DRG im Jahr 2021 mit einem Betrag von insgesamt 2.167,50 € vergütet. Die Sachkosten im Bereich der Arzneimittel betragen lediglich 10,68 €, also 0,493 % der Gesamtkosten von 2167,50€.



Mit Durchführung einer geriatrischen frührehabilitativen Komplexbehandlung ab 14 Tagen (OPS 8-550.-) wird die DRG I41Z angesteuert.

I41Z: Geriatrische frührehabilitative Komplexbehandlung bei Krankheiten und Störungen an Muskel-Skelett-System und Bindegewebe

Diese DRG wird im Jahr 2021 mit einem Relativgewicht von 1,395 bewertet. Bei einem Bundesbasisfallwert von 3750,00 € wird die DRG mit einem Betrag von insgesamt 5231,25 € vergütet. Die Sachkosten im Bereich Arzneimittel betragen 11,42 €, also 0,218 % der Gesamtkosten von 5231,25 €.

Mit Durchführung einer multimodalen rheumatologischen Komplexbehandlung ab 14 Tagen (OPS 8-983.-) wird die DRG I97Z angesteuert.

I97Z: Rheumatologische Komplexbehandlung bei Krankheiten und Störungen an Muskel-Skelett-System und Bindegewebe

Diese DRG wird im Jahr 2021 mit einem Relativgewicht von 1,172 bewertet. Bei einem Bundesbasisfallwert von 3.750,00 € wird die DRG mit einem Betrag von insgesamt 4.395,00 € vergütet. Die Sachkosten im Bereich Arzneimittel betragen 12,34 €, also 0,2808 % der Gesamtkosten von 4.395,00 €.

Bei der Berücksichtigung der ICD-Codes M80.0- und M81.0- als Nebendiagnose sind zudem die DRGs I09I und I68D relevant.

Die kalkulierten Arzneimittelkosten betragen in diesen DRGs lediglich 8,05 € in der DRG I09I und 1,24 € in der DRG I68D. Die Kosten für die Therapie mit Romosozumab in Höhe von mindestens 953,67 € übersteigen die kalkulierten Kosten um ein Vielfaches.

In den relevanten DRGs betragen die Sachkostenanteile für die Arzneimittel lediglich zwischen 1,24 € und 12,34 € für den gesamten stationären Aufenthalt. Die Kosten für die Therapie mit Romosozumab liegen deutlich über den kalkulierten Arzneimittelkosten der DRGs und betragen mindestens 953,67 €. Bei längeren Liegedauern auch ein Vielfaches dieses Betrages.

Für die adäquate Erfassung und Vergütung von Romosozumab und die zukünftige Abbildung im DRG-System (als NUB oder Zusatzentgelt) ist somit ein entsprechender OPS erforderlich.

Dieser dringend notwendige OPS-Schlüssel wird hiermit beantragt.

Literaturquellen:

5) Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Grundlagen der Berechnung:

DRG-Entgeltkatalog für das Jahr 2021 (InEK)

GDRGBrowser\_2019\_2020 (InEK)

G-DRG-Report-Browser\_2021 (InEK)

Vorläufiger Bundesbasisfallwert in Höhe von 3.750 € bei noch ausstehender Vereinbarung

**f. Kostenunterschiede (ggf. geschätzt) zu bestehenden, vergleichbaren Verfahren (Schlüsselnummern) \***

Die medikamentösen Therapieoptionen im Rahmen der Osteoporosebehandlung sind sehr vielschichtig. In erster Linie steht die Substitution von Kalzium und Vitamin D im Fokus. Hierneben werden des Weiteren noch Bisphosphonate, SERM (selektive Estrogen-Rezeptor-Modulatoren), sowie RANK-Ligand-Inhibitor (Antikörper) eingesetzt.

Die bisherigen Arzneimitteltherapien sind bereits umfassend in der Kalkulation der DRG-Fallpauschalen kostentechnisch abgebildet.

Romosozumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper (IgG2), der Sklerostin bindet und hemmt und somit aufgrund der Aktivierung von Saumzellen (bone lining cells), der gesteigerten Knochenmatrixproduktion durch Osteoblasten und Rekrutierung von Osteoprogenitorzellen den Knochenaufbau stärkt. Zusätzlich führt Romosozumab zu Veränderungen bei der Expression von Osteoklastenmediatoren, was den Knochenabbau hemmt.

Dieser duale Wirkmechanismus mit verstärktem Knochenaufbau und gehemmtem Knochenabbau führt zu einem raschen Anstieg der trabekulären und kortikalen Knochenmasse, einer Verbesserung der Knochenstruktur und der Festigkeit.

Durch den dualen Therapieansatz ist Romosozumab nicht vergleichbar zu den bisherigen Therapieoptionen. Die Kosten der Romosozumab-Therapie sind aufgrund der Neuartigkeit dieses Wirkstoffes bislang noch nicht in den DRG-Kalkulationen mit aufgenommen.

Die Kosten von Romosozumab entstehen damit also meist zusätzlich zu den bestehenden, etablierten Therapieansätzen.

**g. Fallzahl (ggf. geschätzt), bei der das Verfahren zur Anwendung kommt \***

Gemäß Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Romosozumab (Osteoporose, postmenopausale Frauen) beträgt die Anzahl der Patienten, die generell für die Behandlung mit Romosozumab infrage kommen, circa 475.000 GKV-Patienten - sprich inklusive privatem Sektor rund 550.000 postmenopausale Frauen in Deutschland.

Die beschriebene Zielpopulation bildet die maximale Anzahl an Patienten ab, die gemäß der Zulassung mit Romosozumab behandelt werden kann.

Patienten mit insbesondere neuen vertebrealen Frakturen und neuen Hüftfrakturen weisen das höchste Risiko auf, innerhalb der nächsten Jahre eine Folgefraktur zu erleiden, so dass insbesondere bei diesen Patienten eine schnell wirksame Intervention erforderlich ist. Dementsprechend kann angenommen werden, dass diese Patienten am meisten von Romosozumab profitieren und sich die ärztliche Verordnung von Romosozumab in Deutschland auf die Patienten mit inzidenten vertebrealen und inzidenten Hüftfrakturen konzentrieren wird.

Auf dieser Grundlage ergeben nach Hadji et al., 2020 - der dem Beschluss des G-BA zugrundeliegenden Publikation - rund 200.000 Patientinnen von denen rund 40% behandelt werden.

**h. Inwieweit ist der Vorschlag für die Weiterentwicklung der externen Qualitätssicherung relevant? \***

(Vorschläge, die die externe Qualitätssicherung betreffen, sollten mit der dafür zuständigen Organisation abgestimmt werden.)

Nicht relevant

**8. Bisherige Kodierung des Verfahrens**

(Bitte nennen Sie, falls möglich, die Codes, die aus klassifikatorischer Sicht unabhängig vom Ergebnis der Gruppierung in Entgeltsystemen zurzeit für das Verfahren anzugeben sind)

Derzeit existiert kein OPS-Kode für die Gabe von Romosozumab.

**9. Sonstiges**

(z.B. Kommentare, Anregungen, Literaturangaben bitte ausschließlich unter 7.c. aufführen)