

Žiadosť o zmenu charakteristík referenčnej skupiny

Typ žiadosti ZM

Časť A Údaje o žiadateľovi

1. Žiadateľ (držiteľ registrácie alebo zdravotná poisťovňa):

Meno a priezvisko alebo obchodné meno: **Amgen Europe B.V.**
Adresa (ulica, číslo, PSČ, mesto, štát): **Minervum 7061, P.O.Box 3345
Breda
4817 ZK Breda
Holandsko**

2. Splnomocnený zástupca (ak je určený):

Meno a priezvisko alebo obchodné meno: **Amgen Slovakia s.r.o.**
Adresa (ulica, číslo, PSČ, mesto, štát): **Digital park
Einsteinova 23
851 01 Bratislava
Slovenská republika**

3. Osoba oprávnená konať za žiadateľa:

Meno a priezvisko: **MUDr. Ľudovít Jureček,
(PhDr. Rastislav Binder, PhD.)**
E-mailová adresa: **rbinde01@amgen.com**
Telefónne číslo (pevná linka, mobil): **+421 905 818 424**

Časť B Návrh zmeny alebo zmien

1. Referenčná skupina, v ktorej sa navrhuje zmena alebo zmeny:

M05BX04, denosumab, parent. 70 mg/ml

2. Typ zmeny alebo zmien:

- a) zníženie maximálnej výšky úhrady zdravotnej poisťovne za štandardnú dávku liečiva
- b) zúženie alebo určenie preskripčného obmedzenia
- c) zúženie alebo určenie indikačného obmedzenia
- d) zvýšenie maximálnej výšky úhrady zdravotnej poisťovne za štandardnú dávku liečiva
- e) rozšírenie alebo zrušenie preskripčného obmedzenia
- f) rozšírenie alebo zrušenie indikačného obmedzenia
- g) zmena štandardnej dávky liečiva
- h) zrušenie alebo určenie obmedzenia úhrady zdravotnej poisťovne na jej predchádzajúci súhlas

Časť C Zmena maximálnej výšky úhrady zdravotnej poisťovne za ŠDL

1. Návrh maximálnej výšky úhrady zdravotnej poisťovne za štandardnú dávku liečiva:

2. Odôvodnenie navrhovanej zmeny:

Časť D Zmena štandardnej dávky liečiva

1. **Návrh štandardnej dávky liečiva:**

2. **Odôvodnenie navrhovanej zmeny:**

Časť E Zmena, zrušenie alebo určenie preskripčného obmedzenia

1. **Návrh preskripčného obmedzenia:** ONK, PLM, URK, HEM

2. **Odôvodnenie navrhovanej zmeny:**

Návrh na rozšírenie indikačného obmedzenia zahŕňa pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorých liečia hematológovia. Z toho dôvodu navrhujeme rozšírenie aktuálnych preskripčných obmedzení o odbornosť HEM - hematológia.

Časť F Zmena, zrušenie alebo určenie indikačného obmedzenia

1. **Návrh indikačného obmedzenia:**

Hradená liečba sa môže indikovať ako liek prvej voľby pri prevencii príhod súvisiacich so skeletom (patologická fraktúra, ožarovanie kostí, kompresia miechy alebo chirurgický zákrok na kosti) u dospelých

a) s kostnými metastázami zo solídnych tumorov pri:

- 1. karcinóme prostaty,*
- 2. karcinóme prsníka,*
- 3. pri ostatných solídnych tumoroch*

b) pri mnohopočetnom myelóme.

2. **Odôvodnenie navrhovanej zmeny:**

U významnej časti pacientov so zhubným nádorom sa v priebehu ochorenia k tvorbe kostných metastáz. Napriek celkovej zlej prognóze mnohí z nich prežívajú dlhodobo a potrebujú liečbu zameranú na príznaky a komplikácie spôsobenej progresiou nádoru v kostiach. Kostné metastázy môžu spôsobiť závažné zhoršenie výkonnostného stavu pacienta vznikom bolesti, patologickej zlomeniny či kompresie miechy. **Na kostné metastázy je treba nazerať ako na poruchu regulácie remodelingu kosti, t. j. na poruchu rovnováhy aktivity osteoblastov a osteoklastov. Za kostnú rezorpciu sú pravdepodobne zodpovedné osteoklasty.** Najpotentnejším, dominantným a kľúčovým mediátorom diferenciacie, aktivácie a prežívania osteoklastov je ich väzba na „receptor activator for nuclear factor κB (RANK) ligandy (RANKL), prítomnom na povrchu osteoblastov a stromálnych buniek.

Denosumab je prvým liekom, ktorý priamo vstupuje do uvedeného kruhu. Naviazaním sa na RANKL blokuje jednu z hlavných ciest aktivácie osteoklastov.

Integrovaná analýza troch pivotných štúdií porovnávajúcich účinnosť denosumabu a kyseliny zoledrónovej u pacientov s pokročilým nádorovým ochorením postihujúcim kosti preukázala, že RANKL inhibícia denosumabom zabezpečuje vynikajúcu účinnosť v prevencii príhod súvisiacich so skeletom (SRE) u pacientov s kostnými metastázami. Denosumab v tejto integrovanej analýze predĺžil čas do vzniku prvej SRE o viac ako 8 mesiacov a udržal si prevahu aj pri viacnásobných

SRE. Súčasne bolo významne znížené riziko vzniku prvých a následných SRE.

V integrovanej analýze **pre iné solídne tumory alebo mnohopočetný myelóm** bol predĺžený čas do vzniku prvej SRE na denosumabe o viac ako 4 mesiace a takisto bol denosumab účinnejší aj pri viacnásobných SRE s významným znížením ich vzniku.

Výhodou podávania denosumabu je možnosť jeho **použitia aj u pacientov so zníženou činnosťou obličiek** bez nevyhnutnosti redukovania dávky, rovnako nie je potrebný monitoring renálnych funkcií počas liečby. Nezanedbateľnou prednosťou je aj nižší výskyt akútnych reakcií pri podávaní lieku a výraznejšia supresia kostných nádorových markerov, čo sa prejavuje v antiresorpčnom pôsobení na kostnú remodeláciu.

Celkové prežívanie a prežívanie bez progresie ochorenia je porovnateľné v oboch sledovaných skupinách liečených buď denosumabom alebo kyselinou zoledrónovou.

U pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom bol denosumab non-inferiórny v porovnaní s kyselinou zoledrónovou v čase vzniku prvej SRE ako aj ostatných sekundárnych ukazovateľov. Významným prínosom je dlhšie prežívanie bez progresie ochorenia. Mechanizmus pôsobenia denosumabu, anti-RANKL sprostredkovaný efekt a ovplyvnenie osteoklastov spolu so zlepšeným profilom nežiadúcich vedľajších účinkov naznačujú, že denosumab môže byť ďalšou možnosťou pre štandardnú starostlivosť o pacientov s uvedeným ochorením a postihnutím kostí.

Nakoľko návrh na rozšírenie indikačného obmedzenia zahŕňa aj pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorých liečia hematológovia, navrhujeme tiež rozšírenie aktuálnych preskripčných obmedzení o odbornosť HEM - hematológia.

Podľa **odporúčaní ESMO** je denosumab, inhibítor osteoklastovej aktivity, dôležitým prvkom v liečbe metastatického ochorenia kostí – s úrovňou dôkazu podľa EBM IA. Tiež je v týchto odporúčaní potvrdená **superiorita denosumabu** v prevencii kostného ochorenia spôsobeného solídnyimi tumormi – s úrovňou dôkazu IB **v porovnaní s kyselinou zoledrónovou**, ktorá je najpoužívanejším liečivom v indikáciách ktoré sú predmetom rozšírenia indikačného obmedzenia.

Overenie podmienky zníženia ÚZP2:

Žiadosť o zmenu indikačného obmedzenia spĺňa požiadavky podľa § 20 ods. 5 zákona 363/2011 Z.z. Z porovnania maximálnej výšky úhrady zdravotnej poisťovne za štandardnú dávku liečiva platnej v deň podania žiadosti v septembri 2018 a maximálnej výšky úhrady platnej 12 mesiacov pred dňom podania žiadosti, t.j. v Zozname kategorizovaných liekov platnom od 1.9.2017 je zrejmé, že maximálna výška úhrady zdravotnej poisťovne za štandardnú dávku liečiva (ÚZP2 v Zozname kategorizovaných liekov) **bola za dané obdobie kumulatívne znížená o viac ako 3 %**, čím boli splnené podmienky § 20 ods. 5 písm. b) druhého bodu Zákona, ako vyplýva z nižšie uvedených údajov pre referenčnú skupinu:

- ÚZP2 uvedená v Zozname kategorizovaných liekov 1.9.2017 - 30.9.2017: **9,518 €**
- ÚZP2 uvedená v Zozname kategorizovaných liekov 1.9.2018 - 30.9.2018: **8,800 €**
- kumulatívne zníženie maximálnej výšky úhrady zdravotnej poisťovne za štandardnú dávku liečiva (ÚZP2) v rozhodnom období je **-7,54 %**.

Časť G Zrušenie alebo určenie obmedzenia úhrady zdravotnej poisťovne na jej predchádzajúci súhlas

1. Návrh zmeny:

2. Odôvodnenie navrhovanej zmeny:

Časť H Farmako-ekonomický rozbor lieku

Prikladá sa, ak ide o návrh zmeny alebo zmien podľa časti B bodu 2 písmeno d), e) alebo f).

Ak predmetom žiadosti je zrušenie indikačného obmedzenia alebo rozšírenie indikačného obmedzenia, vyžaduje sa farmako-ekonomický rozbor lieku formou analýzy užitočnosti nákladov alebo analýzy minimalizácie nákladov.

Účastník konania je oslobodený od správneho poplatku, ak ide o návrh zmeny alebo zmien podľa časti B bodu 2 písmeno a), b) alebo c).