

Ministerstvo zdravotníctva  
Slovenskej republiky  
Sekcia farmácie a liekovej politiky  
Limbová 2  
837 52 Bratislava

V Bratislave, dňa 20.12.2018

Vec: **Vyjadrenie k výzve na doplnenie žiadosti alebo príloh (číslo: S14192-2018-OKC-14604) k žiadosti o zaradenie lieku Xgeva 120 mg injekčný roztok sol inj 1x1,7 ml/120 mg (liek.inj.skl.) (ŠUKL kód 09502) do zoznamu kategorizovaných liekov a úradné určenie ceny lieku – ID 14604.**

Držiteľ registrácie lieku Xgeva: **Amgen Europe B.V., Holandsko, Minervum 7061, P.O.Box 3345, 4817 ZK Breda, Holandsko**

Splnomocnený zástupca držiteľa registrácie: **Amgen Slovakia s.r.o., Digital park, Einsteinova 23, 851 01 Bratislava, Slovenská republika**

(ďalej len „účastník konania“)

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (ďalej len „MZ SR“) zverejnilo dňa 14.12.2018, prostredníctvom elektronického portálu Kategorizácia (<http://kategorizacia.mzsr.sk>), výzvu na doplnenie žiadosti alebo príloh v rámci konania o zmene charakteristík referenčnej skupiny v zozname kategorizovaných liekov, kde je zaradený liek Xgeva (ŠUKL kód 09502), ID konania 14604.

V rámci tejto výzvy MZ SR žiada doplniť nasledovné:

- vysvetlenie použitia východiskových hodnôt užitočnosti z publikácie van Agthoven et al., 2004 pri indikácii mnohopočetný myelóm namiesto z registračnej štúdie. Pri indikácii ostatné solídne tumory hodnoty užitočností pochádzajú priamo z registračnej štúdie,
- vysvetlenie zníženia kvality života pri výskyte príhody súvisiacej so skeletom (SRE) pri mnohopočetnom myelóme v rovnakej výške ako u pacientov so solídnym tumorom napriek odlišným východiskovým hodnotám,
- preukázanie údajov o miere výskytu SRE relevantným a overiteľným zdrojom,
- predloženie publikácie Hechmati G. et al., 2013,
- preukázanie nákladovej efektívnosti lieku Xgeva výlučne prostredníctvom parametra čas do prvej SRE a následnej SRE s vylúčením parametra PFS ako jedného z exploratívnych parametrov registračnej štúdie,
- preukázanie pri výpočte koeficientu prahovej hodnoty v indikácii mnohopočetný myelóm, že liek získal hodnotenie „podstatný/ (erheblich) alebo „značný“ (beträchtlich) skorý prínos od Federálneho spoločného výboru (Gemeinsame Bundesausschuss – G-BA) v Nemecku v požadovanej indikácii alebo skutočnosť, že je v rovnakej indikácii uhrádzaný z prostriedkov verejného zdravotného poistenia.

V rámci zákonom stanovenej sedemdňovej lehoty si dovoľujeme reagovať na uvedenú výzvu a uvádzame nasledovné odpovede:

1. Vysvetlenie použitia východiskových hodnôt užitočnosti z publikácie van Agthoven et al., 2004 pri indikácii mnohopočetný myelóm namiesto z registračnej štúdie. Pri indikácii ostatné solídne tumory hodnoty užitočností pochádzajú priamo z registračnej štúdie.

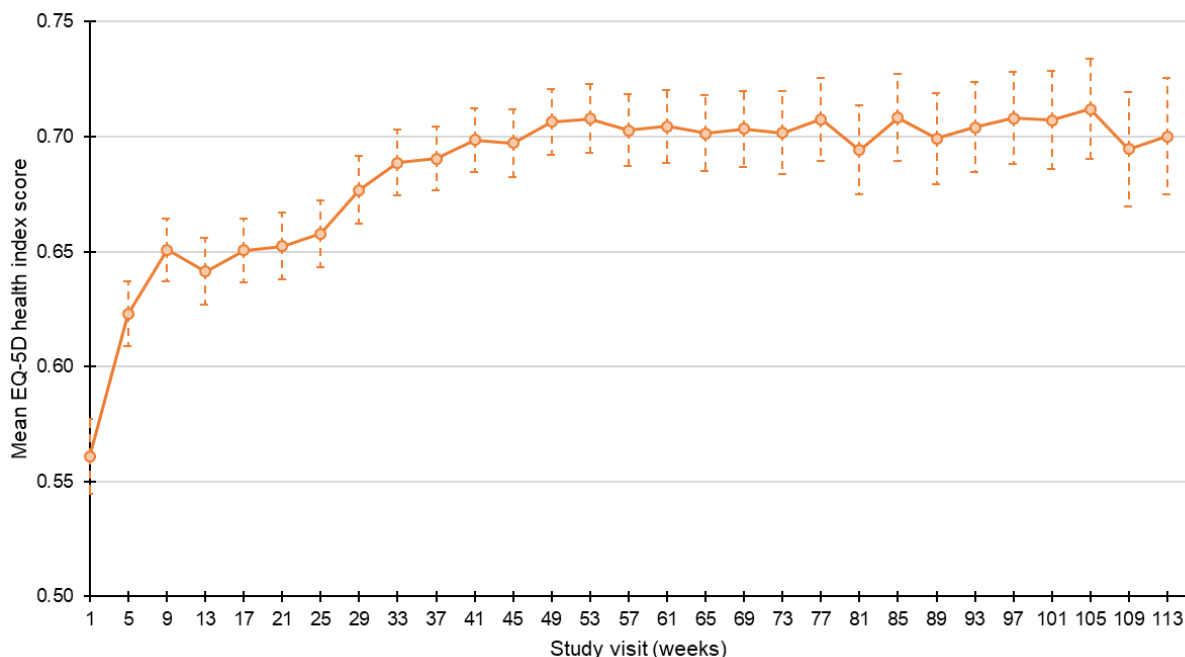
### **Odpoveď:**

Úrovne užitočnosti v indikácii mnohopočetný myelóm (MM) v stavoch pred progresiou a po progresii ochorenia boli odvodené z publikácie van Agthoven et al. 2004 (hodnota = 0,800 pre pacientov v stave pred progresiou ochorenia a hodnota 0,644 v stave po progresii). Nepoužili sa priemerné východiskové hodnoty užitočnosti z registračnej štúdie 20090482, nakoľko v registračnej štúdi (RCT 20090482) sa nezohľadňujú hodnoty užitočnosti po progresii ochorenia u mnohopočetného myelómu. Pacienti boli liečení denosumabom alebo kyselinou zoledrónovou až do progresie ochorenia alebo pokým nebola liečba ukončená. Pacienti, ktorých ochorenie progredovalo, museli liečbu ukončiť a taktiež došlo k ich "odslepeniu" počas štúdie. Štúdia však nehodnotila kvalitu života po ukončení jej zaslepenej fázy. Z dôvodu konzistentnosti sa preto zvolil rovnaký zdroj pre odvodenie hodnôt užitočnosti v stave pred progresiou a v stave po progresii - publikácia Agthoven et al. 2004. Predmetná publikácia bola použitá ako zdroj takisto vo viacerých predchádzajúcich HTA podaniach liekov na liečbu mnohopočetného myelómu, vrátane prvolíniovej liečby:

- NICE hodnotenie ortezomibu ako indukčnej liečby u pacientov s doteraz neliečeným MM, ktorí sú vhodní na vysoko dávkovú chemoterapiu a autológnu transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek [TA 311]
- NICE hodnotenie liečby bortezomibu [TA 129] alebo lenalidomu [TA 171] pri relabovanom MM.

Stredné hodnoty užitočnosti (poolované ramená s denosumabom a kyselinou zoledrónovou) odvodené z použitia medzinárodne odporúčaných dotazníkov EQ-5D (health index score) v zaslepenej fáze štúdie 20090482 znázorňuje Obrázok 1. Hodnoty užitočnosti značne narastajú počas prvých mesiacov štúdie. Príčinou týchto výkyvov je pravdepodobne účinnosť ako antimyelómovej tak aj BTA liečby (bone targeting agent, liečivo na ochorenie kostí). Hodnoty užitočnosti narastajú od východiskovej hodnoty 0,56 až do približne 0,70 po roku v stave bez progresie. Je nutné poznamenať, že hodnota užitočnosti 0,70 už zahŕňa úbytky QALY dané výskytom SRE v štúdi a podávaním liečiv, čo neplatí pre východiskové hodnoty v publikácii Agthoven et al. 2004.

**Obrázok 1. Stredné hodnoty užitočnosti odvodené z dotazníkov EQ-5D (EQ-5D health index score) distribuovaných pacientom v štúdiu 20090482. 95% interval spoľahlivosti, poolované ramená**



Zdroj: Amgen data on file. Study 20090482 clinical study report. Table 14-4.14.1. EQ-5D - Health Index Score by Visit (PRO analysis set) (20090482 Primary Analysis)

Treba poznamenať, že v prípade, ak sa aplikovala východisková hodnota užitočnosti = 0,70 u pacientov v stave pred progresiou, čo približne korešponduje s dlhodobými hodnotami užitočnosti odvodenými z dotazníkov EQ-5D v štúdiu 20090482 a ak sa k tejto hodnote aplikoval úbytok užitočnosti 19,5% u pacientov, ktorých ochorenie sprogredovalo podľa Agthoven et al. 2004, bola liečba denosumabom nákladovo efektívna v porovnaní s kyselinou zoledrónovou (dosiahnutý ICUR 29 080 €/QALY), s kyselinou pamidrónovou (dosiahnutý ICUR 1 550 €/QALY) aj v porovnaní s kyselinou klodrónovou (dosiahnutý ICUR 2 320 €/QALY), Tabuľka 1. Tento scenár má však obmedzenú validitu, nakoľko hodnota užitočnosti 0,70 by sa nemala objaviť ako východisková hodnota: a už predstavuje úbytky QALY dané výskytom SRE v štúdiu a podávaním liečiv na ochorenie kostí (BTA).

**Tabuľka 1. Nákladová efektívnosť liečby denosumabom v porovnaní s kyselinou zoledrónovou, kyselinou pamidrónovou a kyselinou klodrónovou u pacientov s mnohopočetným myelómom pri východiskovej hodnote užitočnosti = 0,70 v stave pred progresiou**

| Porovnania  | Inkrementálne náklady (€) | Prírastky QALY | ICUR (€/na získané QALY) | ICUR- základný scenár (€/na získané QALY) |
|-------------|---------------------------|----------------|--------------------------|---|
| Dmab vs ZOL | 5 319                     | 0,183          | 29 080                   | 26 591                                    |
| Dmab vs PAM | 432                       | 0,278          | 1 550                    | 1 461                                     |
| Dmab vs CLO | 655                       | 0,282          | 2 320                    | 2 187                                     |

Dmab: denosumab, CLO: kyselina klodrónová, ICUR: prírastkový pomer nákladov a efektívnosti, PAM: kyselina pamidrónová, QALY: o kvalitu upravené roky života, ZOL: kyselina zoledrónová

2. Vysvetlenie zníženia kvality života QALY pri výskyte príhody súvisiacej so skeletom (SRE) pri mnohopočetnom myelóme v rovnakej výške ako u pacientov so solídnym tumorom napriek odlišným východiskovým hodnotám

**Odpoveď:**

V modeli sa predpokladalo, že výskyt SRE znižuje kvalitu života pacientov s mnohopočetným myelómom minimálne takisto ako u pacientov s kostnými metastázami zo solídnych tumorov. Tento konzervatívny prístup bol zvolený, pretože neexistujú robustné dáta špecifické pre pacientov s MM.

Na začiatok treba uviesť, že definícia príhod súvisiacich so skeletom (SRE) je vždy rovnaká bez ohľadu na to, pri akom nádorovom ochorení k nej môže dochádzať. Výskyt SRE má teda porovnateľný vplyv na nákladovosť a kvalitu života pri akomkoľvek nádorovom ochorení. Mnohopočetný myelóm je ochorenie pre ktoré je charakteristické, že postihuje kosti, avšak príhody súvisiace so skeletom sú závažnejšie v porovnaní s inými nádorovými ochoreniami. Podľa Ashcroft et al. 2018 sa výskyt SRE u pacientov s MM spája so značnou spotrebou zdrojov zdravotnej starostlivosti. Výskyt SRE v dôsledku MM je dôvodom častej hospitalizácie pacientov (až u 36,7% SRE), podobne ako v prípade rakoviny pľúc (41,0%), ale oveľa častejšej ako si hospitalizáciu vyžaduje rozvoj SRE pri rakovine prsníka alebo prostaty (v oboch prípadoch 26,0%).

Preto predpoklad rovnakého dopadu SRE na kvalitu života pacientov s MM a pacientov s inými solídnymi tumorami je možné pokladať za konzervatívny prístup hodnotenia nákladovej efektívnosti denosumabu u pacientov s MM.

Rovnako konzervatívny prístup v modeli predstavuje, ak sa úbytky užitočnosti aplikujú aditívnym (sčítacím) spôsobom, t.j. ak sa predpokladá, že východiskové hladiny užitočnosti nemajú dopad na kvalitu života v súvislosti s rozvojom SRE v porovnaní s multiplikatívnym aplikovaním úbytkov (násobením). Kvalita života pri výskyte príhody súvisiacej so skeletom (SRE) pri mnohopočetnom myelóme je v priemere vyššia ako u pacientov so solídnym tumorom. Ak by sa do úvahy brali proporčné úbytky užitočnosti, SRE by mali väčší vplyv na zníženie kvality života u pacientov s MM ako u pacientov so solídnymi tumorami. To by následne znamenalo priaznivejšie výsledky nákladovej efektívnosti denosumabu u pacientov s MM.

3. Preukázanie údajov o miere výskytu SRE relevantným a overiteľným zdrojom

**Odpoveď:**

*Miery SRE u pacientov s MM liečených denosumabom a kyselinou zoledrónovou*

Údaje o mierach SRE u pacientov liečených denosumabom alebo kyselinou zoledrónovou boli získané zo Štúdie 20090482 Clinical Study Report (CSR) primárna analýza štúdie 20090482 (full analysis set). V každom liečebnom ramene sa celkový počet príhod SRE u pacienta vydellil počtom paciento-rokov v riziku (subject-years at risk), aby sa získala ročná miera rozvoja SRE pokiaľ je pacient liečený. Príslušná tabuľka s výsledkami je súčasťou Prílohy (t14-04-002-001-time2-subsequent-sre-fas.pdf).

Sekundárnym cieľovým ukazovateľom primárnej analýzy štúdie 20090482 bol čas do prvej a následnej SRE, avšak do úvahy sa nebrali SRE, ktoré by sa mohli vyskytnúť počas nasledujúcich 21 dní od výskytu predchádzajúcej SRE. Je to z dôvodu, aby sa nezarátavali také SRE, ktoré majú priamu súvislosť s prvou SRE. „21 dňové okno“ je štandardnou súčasťou dizajnu klinických štúdií s cieľom zabrániť duplikovanému započítaniu závislých udalostí, ako je napríklad chirurgický zákrok po fraktúre). Výsledky ekonomickej analýzy však musia reflektovať aj na ekonomické a humanistické bremená spojené s liečbou z pohľadu pacientov aj platcov. Napríklad náklady na operáciu zlomeniny a tiež úbytky užitočnosti budú pravdepodobne vyššie ako je záťaž spojená so starostlivosťou o zlomeninu, ktorá nevyžaduje operačný zákrok. Preto sa v modeli hodnotili všetky SRE (čo korešponduje s neaplikovaním „21 dňového okna“, ako vyplýva z pasáže reportu CSR).

Údaje, na základe ktorých sa vypočítavali miery výskytu SRE v modeli sú verejne dostupné, dohľadateľné ako Tabuľka 2 v publikácii Raje et al. 2018<sup>1</sup> (doložené ako Príloha).

*Miery SRE u pacientov s inými solídnymi tumormi liečených denosumabom a kyselinou zoledrónovou*

Podobným spôsobom ako u pacientov s MM boli získané aj údaje o mierach SRE u pacientov s inými solídnymi tumormi liečených denosumabom alebo kyselinou zoledrónovou - zo Štúdie 20050244 (s výnimkou pacientov s mnohopočetným myelómom). Nakoľko Report CSR štúdie 20050244 obsahuje analýzu všetkých pacientov, pre účely modelu sa použili výsledky post-hoc analýzy výskytu SRE u pacientov s inými solídnymi tumormi, ktoré boli následne štatisticky spracované rovnako ako u celkovej populácie (rovnaký postup zvolený aj v analýze štúdie 20090482).

Výsledky o výskyte SRE pre denosumab a kyselinu zoledrónovú pre účely modelovania sú súčasťou Prílohy (t14S-04\_020\_105\_ah\_sre\_annual\_incidence\_nonmm\_as.pdf).

#### 4. Predloženie publikácie Hechmati G. et al., 2013

##### **Odpoveď:**

Na požiadanie predkladáme publikáciu Hechmati et al. 2013<sup>2</sup>, ktorá je súčasťou Príloh. Detailnejšie postupy použité pri výpočte korektívneho faktora pre reálnu prax podľa štúdie Hechmati et al., 2013 popisujeme nižšie.

V základnom scenári sa pre ročné miery SRE u pacientov liečených kyselinou zoledrónovou použili adjustované SRE miery výskytu vychádzajúce z pozorovaných hodnôt v klinických štúdiách. Korekčný faktor bol založený na pomere mier výskytu SRE z reálnej praxe a miery výskytu v klinických skúšaní. Sadzby SRE v reálnom svete boli založené na ďalšej post-hoc analýze európskych údajov zo štúdie Hechmati et al. 2013, multicentrická, perspektívna, pozorovacia štúdia uskutočnená v USA, Kanade, Nemecku, Taliansku, Španielsku a Spojenom kráľovstve. Jedná sa o multicentrickú, prospektívnu, observačnú štúdiu. Vo vzorke 188 pacientov s celkovým počtom 85,5 paciento-rokov v riziku bola pozorovaná poolovaná ročná miera rozvoja SRE = 3,8 u pacientov so všetkými typmi solídnych tumorov liečenými kyselinou zoledrónovou, u ktorých sa vyskytla aspoň jedna SRE ešte pred zaradením do štúdie. Vydelením ročnej miery SRE číslom 12 sa získala mesačná miera SRE a následne sa porovnávala s kombinovanými mesačnými mierami SRE pozorovanými v troch klinických štúdiách s kyselinou zoledrónovou u pacientov, ktorí majú v anamnéze aspoň jednu SRE ešte pred zaradením do štúdie. Pomer miery výskytu SRE u pacientov liečených kyselinou zoledrónovou v reálnej praxi a miery SRE pozorovanej v klinických štúdiách viedol k stanoveniu korekčného faktora pre reálnu prax na úrovni 2,84 (0,3167 / 0,1117). Detailnejšie výpočty korekčného faktora sú uvedené v Appendixe A (viď nižšie).

Ten istý korekčný faktor pre reálnu prax (2,84) pre všetky miery SRE sa použil aj u pacientov s mnohopočetným myelómom. Jedná sa o konzervatívny prístup hodnotenia ročnej miery výskytu SRE u pacientov s MM. Podľa publikácie Ashcroft et al. 2018<sup>3</sup> sa ročné miery SRE v reálnej praxi pohybovali v rozmedzí od 1,9 do 2,6 v krajinách uvedených v analýze (Nemecko, Taliansko,

<sup>1</sup>Raje N, Roodman GD, Willenbacher W, Shimizu K, Garcia-Sanz R, Terpos E, et al. A cost-effectiveness analysis of denosumab for the prevention of skeletal-related events in patients with multiple myeloma in the United States of America. *Journal of medical economics*. 2018;1-26.

<sup>2</sup>Hechmati G, Cure S, Gouepo A, Hoefeler H, Lorusso V, Luftner D, et al. Cost of skeletal-related events in European patients with solid tumours and bone metastases: data from a prospective multinational observational study. *Journal of medical economics*. 2013;16(5):691-700.

<sup>3</sup>Ashcroft J, Duran I, Hoefeler H, Lorusso V, Lueftner D, Campioni M, et al. Healthcare resource utilisation associated with skeletal-related events in European patients with multiple myeloma: Results from a prospective, multinational, observational study. *Eur J Haematol*. 2018.

Španielsko a Veľká Británia). Ak sa tieto miery SRE vydedia ročnou mierou SRE u pacientov liečených kyselinou zoledrónovou v štúdiu 20090482 (0,624, hodnota získaná vydelením počtu SRE počtom rokov v riziku (804/1289,4), získaný korekčný faktor pre reálnu prax by sa pohyboval v rozmedzí medzi od 3,04 (1,9/0,624) do 4,17 (2,6/0,624), čo sú hodnoty vyššie ako korekčný faktor použitý v analýze základného scenára.

Korekčný faktor pre reálnu prax na úrovni 2,84 bol použitý aj v publikovanej recenzovanej analýze nákladovej efektívnosti denosumabu (Raje, et al., 2018), (Cristino, et al., 2017).

5. Preukázanie nákladovej efektívnosti lieku Xgeva výlučne prostredníctvom parametra čas do prvej SRE a následnej SRE s vylúčením parametra PFS ako jedného z exploratívnych parametrov registračnej štúdie

#### **Odpoveď:**

Nezohľadnením a vylúčením klinického parametra PFS a prínosu denosumabu v predĺžení PFS z analýzy by bolo hodnotenie nákladovej efektívnosti denosumabu neúplné a mohlo by viesť k mylným záverom.

Hoci prežívanie bez progresie ochorenia (PFS) bolo len exploratívnym parametrom v registračnej štúdiu, je dôležité zdôrazniť, že sa dosiahol o 10,7 mesiacov dlhší PFS u pacientov s MM liečených denosumabom (ako prídavok k systémovej antimyelómovej liečbe) v porovnaní s kyselinou zoledrónovou (medián PFS 46,1 mesiacov pre denosumab vs 35,4 mesiacov pre kyselinu zoledrónovú (HR = 0,82; 95% CI: 0,68 - 0,99; deskriptívna hodnota p = 0,036)). Tento klinicky významný výsledok je pozoruhodný tým, že dosiahnuté predĺženie PFS u pacientov liečených denosumabom je porovnateľné alebo dokonca väčšie v porovnaní s predĺžením PFS pozorovaným v klinických štúdiách u pacientov s novo diagnostikovaným MM<sup>4 5 6</sup> liečených antimyelómovou liečbou.

Údaje PFS skutočne odrážajú vplyv denosumabu na základnú chorobu, pretože MM bunky priamo vylučujú receptorový aktivátor ligandu jadrového faktora-kappa B (RANKL)<sup>7</sup> a nadmerné RANKL koreluje so zvýšeným ochorením kostí a zníženým prežívaním u pacientov s MM (Jakob, et al., 2009). Okrem toho bolo v literatúre popísané, že inhibícia RANKL denosumabom môže tiež priamo zabrániť RANKL-sprostredkovanému myelómovému bunkovému rastu a reaktivácii dormantných myelómových buniek, ktoré môžu spomaliť progresiu ochorenia<sup>8</sup>. Okrem toho, prínos PFS (ďalších 10,7 mesiacov) pozorovaný s denosumabom a kyselinou zoledrónovou bol nad rámec efektu systémovej antimyelómovej liečby.

V štúdiu 20090482 bol každý pacient v prvej línii liečený antimyelómovou liečbou ako SOC (standard of care). Pacienti boli stratifikovaní na základe toho, či boli v prvej línii liečení novým antimyelómovým liekom [imunomodulátory (IMiDs) alebo proteazómový inhibítor] alebo už dlhšie dostupným antimyelómovým liekom. Na začiatku boli liečebné ramená dobre vyvážené v zmysle kľúčových prognostických faktorov, ako je typ antimyelómovej liečby, renálne funkcie alebo indikovanie autológnej transplantácie krvotvorných kmeňových buniek. Takáto vyváženosť pacientov v štúdiu len znásobuje spoľahlivosť dosiahnutia predĺženia PFS pozorovaného v štúdiu pri liečbe denosumabom.

<sup>4</sup> Facon T, Mary JY, Hulin C, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet*. 2007;370:1209-1218.

<sup>5</sup> San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2008;359:906-917

<sup>6</sup> Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med*. 2014;371:906-917

<sup>7</sup> Christoulas D, Terpos E, & Dimopoulos MA. Pathogenesis and management of myeloma bone disease. *Expert Rev Hematol*. 2009;2:385-398

<sup>8</sup> Lawson MA, McDonald MM, Kovacic N, et al. Osteoclasts control reactivation of dormant myeloma cells by remodelling the endosteal niche. *Nat Commun*. 2015;6:8983

Záverom je, že pozorovaný štatistický rozdiel PFS v štúdií je veľmi pravdepodobne výsledkom priameho prínosu liečby denosumabom.

Ak by sme uvažovali o scenári, v ktorom by sa nákladová efektívnosť denosumabu v porovnaní s kyselinou zoledrónovou, kyselinou pamidrónovou aj s kyselinou klodrónovou preukazovala bez použitia parametra PFS v modeli, museli by sme predpokladať, že všetci pacienti zotrávajú v zdravotnom stave pred progresiou. Výsledky tohto scenára sú zosumarizované v Tabuľka 2. Treba ich však interpretovať s opatrnosťou, pretože tieto závery môžu byť mylné a nie sú vhodné pre rozhodovanie.

Použitie rozdielu parametra PFS v modeli nákladovej efektívnosti u mnohopočetného myelómu bolo tiež potvrdené v recenzovanom článku skúmajúcom nákladovú efektívnosť denosumabu u pacientov s mnohopočetným myelómom (Raje et al., 2018). Spoluautormi článku boli uznávaní klinickí odborníci, vrátane dvoch európskych odborníkov (profesor Willenbacher a profesor Terpos).

**Tabuľka 2. Nákladová efektívnosť denosumabu v porovnaní s kyselinou zoledrónovou, kyselinou pamidrónovou a kyselinou klodrónovou u pacientov s mnohopočetným myelómom bez zohľadnenia parametra PFS v modeli**

| Porovnanie  | Inkrementálne náklady (€) | Prírastky QALY | ICUR (€/na získané QALY) | ICUR- základný scenár (€/na získané QALY) |
|-------------|---------------------------|----------------|--------------------------|---|
| Dmab vs ZOL | 5 698                     | 0,063          | 90 309                   | 26 591                                    |
| Dmab vs PAM | 811                       | 0,159          | 5 111                    | 1 461                                     |
| Dmab vs CLO | 1 033                     | 0,162          | 6 365                    | 2 187                                     |

Dmab: denosumab, CLO: kyselina klodrónová, ICUR: prírastkový pomer nákladov a efektívnosti, PAM: kyselina pamidrónová, QALY: o kvalitu upravené roky života, ZOL: kyselina zoledrónová

6. Preukázanie pri výpočte koeficientu prahovej hodnoty v indikácii mnohopočetný myelóm, že liek získal hodnotenie „podstatný/ (erheblich) alebo „značný“ (beträchtlich) skorý prínos od Federálneho spoločného výboru (GemeinsameBundesausschuss – G-BA) v Nemecku v požadovanej indikácii alebo skutočnosť, že je v rovnakej indikácii uhrádzaný z prostriedkov verejného zdravotného poistenia.

**Odpoveď:**

V súlade s platnou nemeckou legislatívou, pacienti v Nemecku môžu mať prístup k liečbe liekom Xgeva na prevenciu SRE v indikácii MM bez potreby formálneho podania dokumentov pre HTA (hodnotenie zdravotníckych technológií).

Legislatívne odkazy sú uvedené nižšie:

- § 31 SGB V ([LINK](#)) zaručuje pacientom právo dostávať lieky, výnimkou sú OTC lieky alebo lieky, ktoré nie sú výborom G-BA explicitne vylúčené z úhrady, prípadne je ich úhrada obmedzená na konkrétne populácie. Pre Xgevu nie je úhrada limitovaná pre špecifické populácie, prikladáme print screen z Lauer Taxe (Obrázok 2).
- Ďalší odkaz na legislatívu ([LINK](#)) G-BA zabezpečuje posudzovanie prínosov liekov už uvedených na trh, pričom 14. zákonom, ktorým sa mení a dopĺňa piata kniha sociálneho zákonníka (14. SGB V ÄndG) bol tento postup zrušený. Liek Xgeva nebola hodnotená procesom AMNOG (HTA) kvôli zmene legislatívy. V praxi ani prítomnosť nových dát pre indikáciu MM nespúšťa žiadny nový proces AMNOG.
- Liek Xgeva je v Nemecku na trhu od 13. júla 2011, ale dokumenty pre HTA hodnotenie v indikácii MM boli stiahnuté z dôvodu zmien v legislatíve.
- Podľa zákona 14., ktorým sa mení a dopĺňa piata kniha sociálneho zákonníka (14. SGB V ÄndG - [LINK](#)): G-BA ukončuje HTA hodnotenie už existujúcich liekov na trhu.

## Obrázok 2. Pravidlá pre zaradenie / vylúčenie z úhrady podľa § 31 SGB V (print screen z Lauer Taxe)

| ABDA-Stamm  |  | Vertragspreise   |  | Mietpreise  |  | Preishistorie  |  |  |  |
|---|--|--|--|---|--|--|--|--|--|
| XGEVA 120 mg Injektionslösung i.e.Durchstechfl.<br>P 09 199 612 Arzneimittel, Verschr.pflicht   |  |  |  |   |  |  |  |  |  |
| <b>Basissdaten</b><br>APU / HAP (Herstellereinschlagpreis): 1036,22<br>Taxe-VK (ges.): 1321,09<br>Taxe-VK (empf.): --<br>Taxe-EK: 1069,56<br>Taxe-Klinik-EK: --<br>Festbetrag: --<br>Voraussichtl. Festbetrag: --<br>Grundpreis: 440,36 pro St<br>Unterliegt AMPreisV: ja<br>Mehrwertsteuer: Voller Steuersatz: 19%<br>Letzte Preisänderung: 01.07.2018 |  | <b>Patientenanteile</b><br>Zuzahlung: 10,00<br>Mehrkosten: 0,00<br>Anteil: 10,00 |  | <b>GKV-Erstattungsbedingungen</b><br>Zuzahlungsregelung: Standardzuzahlung<br>OTC-Arzneimittel: nicht betroffen<br>Arzneimittel der Negativliste: nicht betroffen<br>Lifestyle-Arzneimittel: nein<br>Arzneimittel zur Empfängnisverhütung: nicht betroffen<br><b>Verordnungszeichen, gemäß Anlage III AMs:</b> nicht betroffen<br>Medizinprod. mit Arzneimittelcharakter: nicht betroffen<br>Therapiehinweise z. wirtschaftl. Verord. v. AM: nicht betroffen<br>Frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V: nicht betroffen |  | <b>Krankenkassenrabatt</b><br>Pflichtrabatt der Apotheke: 1,77<br>Pflichtrabatt des pharmaz. Unternehmers: 72,54<br>» Grundlage: Rabatt für festbetragsfreie AM<br>» Nicht zutreffend: Rabatt für wirkstoffgleiche AM<br>» Nicht zutreffend: Preismonitoriums-Rabatt<br>» Nicht zutreffend: Impfstoff-Rabatt<br>Rabattvereinb. des pharmaz. Unternehmers: nein |  | <b>Krankenkassenspezifika</b><br>Kassenspez. Zuzahlungsvermäßigung: nein<br>Kassenspez. Mehrkostenverzicht: nein |  |
| <b>Listenpreise / Erstattungsbetrag</b><br>Preis des pharmaz. Unternehmers (PpU): 1036,22<br>Erstattungsbetrag: --<br>Differenz zw. PpU und Erstattungsbetrag: --<br>Apothekeneinkaufspreis auf Basis PpU: 1069,56<br>Apothekeneinkaufspreis auf Basis PnU: 1321,09   |  | <b>Ergänzende Angaben</b><br>Angebotsdaten vorhanden: nein                       |  |   |  |  |  |  |  |

## Appendix A: výpočet korekčného faktora pre reálnu prax - pre miery SRE

Hodnota korekčného faktora pre reálnu prax pre všetky miery SRE na úrovni 2,84 sa stanovila ako pomer medzi dvoma mesačnými mierami SRE:

$$RW_{adj} = \frac{\text{Mesačná miera } SRE_{RW}}{\text{Mesačná miera } SRE_{RCTs}} = \frac{0,3167}{0,1117} = 2,84$$

Pričom: **Mesačná miera  $SRE_{RW}$**  je mesačná miera SRE publikovaná v štúdiu Hechmati et al. a **Mesačná miera  $SRE_{RCTs}$**  je mesačná miera pozorovaná v randomizovaných klinických štúdiách fázy 3 u pacientov so solídnymi tumormi liečených denosumabom.

Nižšie je popísaný podrobný výpočet *Mesačnej miery  $SRE_{RW}$*  a *Mesačnej miery  $SRE_{RCTs}$* .

### Miery výskytu SRE v reálnej praxi

Multicentrická, prospektívna, observačná štúdia Hechmati et al. 2013 bola realizovaná v 4 európskych krajinách: v Nemecku, Taliansku, Španielsku a vo Veľkej Británii (N=478). Bola dizajnovaná za účelom využitia zdrojov zdravotnej starostlivosti v súvislosti s rozvojom SRE príhod v podskupine pacientov s kostnými metastázami ako dôsledok pokročilých nádorových ochorení postihujúcich kosti – mnohopočetný myelóm a solídne tumory a u ktorých sa vyskytla aspoň jedna SRE príhoda ešte pred zaradením do štúdie.

“Miera výskytu SRE v reálnej praxi” sa vypočítala na základe ad-hoc analýzy, v ktorej sa brali do úvahy iba tí pacienti, ktorí boli liečení kyselinou zoledrónovou v určitom bode počas ich sledovania v štúdiu. Zo 478 pacientov v analýze 188 spĺňalo kritériá pre zaradenie do ad-hoc analýzy.

Celkový počet SRE bol kalkulovaný ako počet SRE vyskytujúcich sa po prvom podaní kyseliny zoledrónovej. Ak bola kyselina zoledrónová podaná po prvýkrát viac ako 90 dní pred zaradením pacienta do štúdie, ako začiatkový “bod” liečby kyselinou zoledrónovou bol stanovený ako 90. deň pred zaradením do štúdie a od toho momentu sa sledoval výskyt možných SRE príhod. Vo vzorke 188 pacientov s celkovým počtom 85,5 paciento-rokov v riziku bola pozorovaná ročná miera rozvoja SRE



v reálnej praxi na úrovni 3,8 u pacientov so všetkými typmi solídnych tumorov (viď. Tabuľka A-1 nádorovo špecifické poolované údaje). Vydelením tejto miery číslom 12 sa získa hodnota mesačnej miery výskytu SRE:  $3,8/12=0,3167$ .

**Tabuľka A-1. SRE príhody po prvom podaní kyseliny zoledrónovej a ročná miera ich výskytu pri rôznych typoch solídnych tumorov – na základe výsledkov štúdie 392**

|                              | <b>Všetky solídne tumory</b>    | <b>Karcinóm prsníka</b> | <b>Karcinóm pľúc</b> | <b>Karcinóm prostaty</b> |
|------------------------------|---------------------------------|-------------------------|----------------------|--------------------------|
| N                            | 188                             | 111                     | 32                   | 45                       |
| <b>Paciento-roky</b>         | <b>85,5</b>                     | <b>48,4</b>             | <b>11,4</b>          | <b>25,6</b>              |
|                              | <b>Počet SRE* (ročná miera)</b> |                         |                      |                          |
| <b>SRE príhody</b>           | <b>328 (3,8)</b>                | <b>194 (4,0)</b>        | <b>50 (4,4)</b>      | <b>84 (3,3)</b>          |
| Patologická fraktúra*        | 56 (0,7)                        | 46 (0,9)                | 8 (0,7)              | 2 (0,1)                  |
| Ožarovanie kostí*            | 219 (2,6)                       | 114 (2,4)               | 40 (3,5)             | 65 (2,5)                 |
| Kompresia miechy*            | 15 (0,2)                        | 3 (0,1)                 | 1 (0,1)              | 11 (0,4)                 |
| Chirurgický zákrok na kosti* | 38 (0,4)                        | 31 (0,6)                | 1 (0,1)              | 6 (0,2)                  |

\*Počet SRE príhod vyskytujúcich sa po prvom podaní kyseliny zoledrónovej

### Miery výskytu SRE podľa klinických štúdií

Mesačné miery výskytu SRE príhod z 3 klinických štúdií boli stanovené ako referenčné hodnoty (menovateľ) pri výpočte korekčného faktora pre reálnu prax. Pretože do štúdie 392 boli zaradení iba pacienti s výskytom SRE v anamnéze, boli z tejto analýzy vylúčení pacienti z jednej klinickej štúdie, u ktorých sa nevyskytla žiadna SRE pred zaradením do štúdie a ani počas liečby. Navyše v štúdiu 244, jedine pacienti s karcinómom pľúc spĺňali podmienky zaradenia do ad-hoc analýzy, aby mohli byť porovnávaní s tými v štúdiu 392.

Ročné miery výskytu SRE v každej zo spomínaných 3 klinických štúdií sa získali vydelením počtu SRE počas trvania štúdie paciento-rokov počas štúdie. Po vydelení tohto čísla číslom 12 dostaneme mesačnú mieru výskytu SRE príhod. Mesačná miera výskytu SRE v štúdiu 134 (karcinóm prsníka) bola 0,0900, v štúdiu 103 (karcinóm prostaty) 0,1369 a v podskupine pacientov s karcinómom pľúc v štúdiu 244 sa dosiahla hodnota 0,1251.

Záverom, celková mesačná miera výskytu SRE príhod u pacienta s akýmkoľvek solídny tumorom (karcinóm prsníka, prostaty alebo pľúc) sa stanovila ako vážený priemer mesačných mier výskytu SRE všetkých solídnych tumorov podľa distribúcie pacientov s daným solídny tumorom v štúdiu 392. Týmto spôsobom sa vypočítala hodnota 0,1117, ktorá predstavuje vážený priemer celkovej mesačnej miery SRE z klinických štúdií (Tabuľka A-2).

**Tabuľka A-2. Vážený priemer mesačnej miery SRE príhod u pacientov liečených kyselinou zoledrónovou, u ktorých sa SRE vyskytla ešte pred vstupom do štúdie a/alebo s jednou SRE v priebehu štúdie – výsledky klinických štúdií**

| Nádorové ochorenie (solídne tumory)     | Kyselina zoledrónová<br>Mesačná miera SRE | x | % pacientov s daným typom tumoru podľa Hechmati, 2013 | = | Vážený priemer celkovej mesačnej miery SRE z klin. štúdií |
|---|---|---|---|---|---|
| Karcinóm prsníka ( štúdia 136)          | 0,0900                                    | x | 46,7%   | } | = 0,1117  |
| Karcinóm prostaty (štúdia 103)          | 0,1369                                    | x | 25,1%   |   |   |
| Karcinóm pľúc (podskupina v štúdiu 244) | 0,1251                                    | x | 28,2%   |   |   |

S pozdravom,

V zastúpení držiteľa rozhodnutia o registrácii lieku Xgeva spoločnosti **Amgen Europe B.V**

**PhDr. Rastislav Binder, PhD.**  
Amgen Slovakia s.r.o.