

Stakeholderrückmeldungen zum Scoping Bericht “Bone Targeting Agents”

Alle nachfolgend aufgeführten Stakeholderverbände wurden zur Stellungnahme zum Scoping Bericht angeschrieben.

Adressaten

ACSI
BSV
Curafutura
DVSP
FMH
FRC
GDK
H+
Intergenerika
Interpharma
Konsumentenforum
Krebsliga Schweiz
MTK
PUE
Rheumaliga Schweiz
Rheuma-Suisse
SAMW
Santésuisse
SAPW
Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Onkologie
SGV
SKS
SPO
SVBG
VIPS

Folgende Stakeholder haben Stellungnahmen zum Scoping Bericht eingereicht:

Curafutura
Interpharma
MFÄF
Santesuisse

Stellungnahmen, welche nicht im vorgegebenen Feedbackformular eingingen, wurden sinngemäss ins Feedbackformularformat übertragen. Die in den Stellungnahmen enthaltenen Kommentare wurden in zwei Formulare eingeteilt: Formular A beinhaltet Kommentare zum vorliegenden Scoping Bericht, Formular B beinhaltet Kommentare zum HTA-Prozess im Allgemeinen. Die individuellen Kommentare der Stakeholder zum vorliegenden Scoping Bericht sowie die Würdigung der Kommentare durch die Sektion HTA des BAG und durch die Auftragnehmer sind im Formular A nachfolgend aufgeführt. Die Würdigung der Kommentare in Formular B zum HTA-Prozess im Allgemeinen ist im Rahmen der Stakeholderkonsultation zum vorliegenden Scoping Bericht nicht vorgesehen.

Stakeholder	Stakeholder comment	Response authors
1. General comments		
Curafutura	<p>Der Scoping Bericht untersucht, ob ein HTA zur Reduktion des Dosierintervalls von Zoledronat, Ibandronat und Denosumab bei Knochenmetastasen von einer monatlichen zu einer dreimonatlichen Gabe durchgeführt werden kann. Es wurden nur wenige RCTs (4 respektive 2 für Zoledronat respektive Denosumab) gefunden, die für die Analyse herangezogen werden können. Die Studien weisen auch einige Limitationen auf, die nicht ausser Acht gelassen werden sollten. Weiter wurden zwei laufende Trials gefunden, deren Ergebnisse abgewartet werden sollten. Namentlich der SAKK 96/12 Trial könnte Hinweise dazu liefern, ob sich klinische Parameter durch eine Reduktion des Dosierintervalls verändern und ob es deshalb Sinn macht ein Full-HTA durchzuführen. Zusammenfassend halten wir fest, dass von einem Full-HTA abzusehen ist, da aufgrund des beschränkten Einsparpotentials und damit dem beschränkten Nutzen der Massnahme das Kosten-Nutzen-Verhältnis ungünstig ausfällt.</p>	<p>We acknowledge the comment and are aware of the limitations as we had described them in the scoping. If new evidence might be available, an update of the systematic search and findings is recommended to take them into consideration.</p>
Interpharma	<p>We agree with FOPH that an assessment comparing BTAs administered Q4W vs Q12W in patients with BM is of clinical value. However, there are challenges in achieving a rigorous and balanced HTA as follows:</p> <ul style="list-style-type: none"> • It may not be appropriate to group the in-scope BTAs into a single class as there are important differences in terms of MoA, efficacy and safety profiles (Zometa, Bondronat, XG SmPC 2020.Swissmedic). • Further evidence comparing Xgeva dosing schedules are necessary: <ul style="list-style-type: none"> ○ SAKK96/12, REDUSE (phase 3 study comparing Q4W and Q12W Xgeva dosing) has an estimated completion date of December 2022 (clinicaltrials.gov, NCT02051218). ○ REaCT-BTA (phase 4 study comparing Q4W vs Q12W BTA dosing; Clemons 2020), added some interesting information, but more data are required to provide a definitive answer (Gillesen S. 2019) <p>In case of HTA assessment, we recommend evaluating each BTA agents separately, starting each assessment once robust evidence is available so as to guarantee a balanced evaluation.</p>	<p>The scoping report evaluates all BTAs separately. Unfortunately, evidence does not exist for all BTAs regarding the research questions. If the HTA will be executed, we will update the search, and if new evidence is available, it will be taken into consideration for the assessment.</p>
Ärztinnen und Ärzte Freiburg (MFÄF)	<p>La question est pertinente. Cependant: En Suisse nous avons un protocole du Groupe Suisse pour la Recherche sur le cancer (SAKK) qui a pour but d'étudier cette question: les patients souffrant de métastases osseuses reçoivent le denosumab tous le mois ou tous les 3 mois (phase III randomisé). Aussi longtemps que cet essai court, il ne fait pas de sens de vouloir donner des recommandations pour la Suisse. Nous proposons d'attendre les résultats de cette étude.</p>	<p>We acknowledge the comment and are aware of the limitations as we had described them in the scoping. If new evidence might be available, an update of the systematic search and findings is recommended.</p>

Santésuisse	Mit dem Scoping-Bericht wurde ein erster Überblick zu den vorhandenen Daten in Bezug zu den formulierten Fragestellungen geschaffen. Wird ein full-HTA angestrebt, sind verschiedene Punkte anzupassen, u.a. der Einbezug nicht nur von RCT bei der Wirksamkeit und Zweckmässigkeit sowie die vertiefte Berücksichtigung von laufenden Studien zu den hier untersuchten Fragestellungen. Auf Grund der bereits im Scoping aufgeführten zwei Studien, welche aktuell laufen, sollte man allenfalls den Zeitpunkt des HTA neu beurteilen. Dies insbesondere im Hinblick auf die Fragestellung rund um Denosumab, wo derzeit eine Studie in der Schweiz durchgeführt wird.	We acknowledge the comment and are aware of the limitations as we had described them in the scoping. If new evidence is available, an update of the findings is recommended and should be considered.
2. Kommentare zum PICO		
Curafutura	Es stellt sich die Frage, wie sinnvoll die Beantwortung dieser Forschungsfrage aus ökonomischer Sicht ist: Eine Infusion mit Zoledronat kostet CHF 130, also pro Jahr CHF 1560, womit man von einer Einsparung von CHF 780 pro Patient ausgehen kann. Zum Vergleich: eine jährliche Durchschnittstherapie beim Multiplen Myelom, wo Zoledronat oft verwendet wird, kostet ca CHF 150'000 (Zahlen von Prof. Renner, persönliche Kommunikation). Vor allem Patienten mit Prostata- und Brustkrebs, neben Multiplem Myelom und Nierenzell-Ca sind betroffen. Wenn Knochenmetastasen auftreten, dann ist die Restlebensdauer zum Beispiel beim Brustkrebs auf etwa 18 - 28 Monate verkürzt, beim Nierenzell-Ca leben 2 Jahre nach Auftreten von Knochenmetastasen noch etwa 10-20% der Patienten. Somit muss man schlussfolgern, dass die Therapie mit Zoledronat bei wenigen Patienten (Schätzung 1000-2000) für einen sehr beschränkten Zeitraum angewendet wird bei einem Einsparvolumen von ca. CHF 1000 pro Patient pro Jahr.	Comment acknowledged. The described outcomes will be assessed in the full HTA, if executed.
Interpharma	<ul style="list-style-type: none"> • Intervention: Only Q4W dosing is licensed for Xgeva • Comparators: We recommend assessing each BTA separately for the reasons reported in Section 1. • Outcomes: We are not in the position to fully comment on Outcomes because some relevant elements are not clearly defined within the current Scope Document such as quality of life scales, the rebound effect of Xgeva, and HRU. • Study designs/types (clinical): <ul style="list-style-type: none"> ○ PICO should specify that the studies in scope are only those which test the equivalence of the agents. Therefore, dose finding studies should not be considered. ○ Which types of non-RCTs (eg, observational studies) will be included and for which outcomes? ○ How will non-RCT quality be assessed? 	Comments acknowledged. Please find a detailed response below. <ul style="list-style-type: none"> • Intervention: The aim of the scoping report was to identify the available evidence for the de-escalation of BTAs because it is an increasingly used strategy in patients with bone metastases and evidence was identified in the literature • Comparators: Each BTA will be assessed separately • Outcomes: The exact definition of all outcomes will be fully examined in the full HTA, if executed • Study designs/types (clinical) dose <ul style="list-style-type: none"> • All included studies met the inclusion criteria, including the dose-finding studies • Non-RCTs will be necessary to include for (long-term) safety and effectiveness data

	<ul style="list-style-type: none"> How will costs be assessed? Include all relevant costs (offsets) (e.g., acquisition, administration, SRE, indirect). 	<ul style="list-style-type: none"> There are several tools to assess the methodological quality of non-RCTs. Which one we will use will be decided during the full HTA, if executed For the quality analyses for the cost studies the Consensus Health Economics Checklist (CHEC) is used. Relevant cost inputs will be assessed during the full HTA following a payer perspective
Ärztinnen und Ärzte Freiburg (MFÄF)	(keine Antwort)	No response required
Santésuisse	Grundsätzlich werden die relevanten PICO-Fragen aufgeführt. Eine gewisse Schärfung für ein full-HTA ist jedoch in Betracht zu ziehen. So wird insbesondere bei Denosumab die Dosierung nicht angesprochen. Die bereits durchgeführten Studien untersuchten Dosierungen von bis zu 180 mg alle 3 Monate, während XGEVA (Denosumab) im aktuell zugelassen Dosierungsintervall mit 120 mg verabreicht wird (und auch in dieser Stärke auf dem Markt verfügbar ist). Unterschiede in Wirksamkeit und insbesondere Sicherheit dürften möglich sein. Des Weiteren sind viele und wichtige Outcomes aufgeführt. Eine Priorisierung im Rahmen der hier aufgeführten Fragestellungen ist in einem weiteren Vorgehen wichtig (primäre / sekundäre Endpunkte).	The PICO scheme does not limit the dosing of all BTAs to the label. The research question is related to the frequency (12 weekly vs 4 weekly). For this question, all available evidence is taken into consideration for the scoping. A sentence that “no evidence was found on the 120 mg dosing for denosumab” was added. Differences in safety and efficacy with regard to the label were recognized and will be also addressed in the full HTA, if executed. If new evidence is available, the results will be updated if the HTA is executed.
3. Kommentare zur Literatursuche		
Curafutura	Die relevanten Studien wurden eingeschlossen, Resultate laufender Trials (SAKK96/12, REaCT-BTA) sollten für die Durchführung eines allfälligen HTAs abgewartet werden.	If new evidence is available for any of the agents, it will be taken into consideration during the HTA (if executed) by updating the systematic search.
Interpharma	<p>The literature search approach is appropriately conducted. However, the suggested changes to PICO might lead to the inclusion of additional studies on top of the 2 missing ones listed below.</p> <ul style="list-style-type: none"> Clemons M, et al. Eur J Cancer. 2020:S0959-8049(20)30470-6. doi: 10.1016/j.ejca.2020.08.019. Coleman R et al and ESMO Guidelines Committee. Ann Oncol. 2020 Aug 12:S0923-7534(20)39995-6. <p>The following statements in the report seem misrepresented and may require editing:</p> <ul style="list-style-type: none"> Executive Summary and Line 23. BTAs have no clinically proven anti-tumour efficacy Line 22. MM is not an Xgeva indication approved in Switzerland. Lines 64 and 65. Not all SREs are related to spinal bone destruction. Line 98: Xgeva is indicated for prevention of SREs and not treatment of BM. 	<p>Both studies were identified during the systematic search for the scoping report but did not meet the inclusion criteria.</p> <p>All comments were acknowledged, and changes are incorporated.</p>

	<ul style="list-style-type: none"> Line 115: Data in Mark 2020 do not support the claim that patients and oncologists are looking forward to de-escalating dosing regimens. 	
Ärztinnen und Ärzte Freiburg (MFÄF)	(keine Antwort)	No response required.
Santésuisse	<p>Für eine erste Literatursuche wurden die relevanten Quellen verwendet. Die daraus erfolgte Studienauswahl kann nachvollzogen werden und wird unterstützt.</p> <p>Wird ein full-HTA in Betracht gezogen, so sind, wie vorgeschlagen, weitere Studientypen (zBsp. nicht kontrollierte Studien) zu berücksichtigen, um Antworten auf die hier gestellten Fragestellungen zu finden. Auch Leitlinien können weitere Hinweise ergeben. Unterstützt wird, dass bereits im Scoping-Bericht auf noch laufende Studien hingewiesen wird. Die explizite Recherche in entsprechenden Datenbanken würde ebenfalls in ein full-HTA gehören.</p>	Comment acknowledged.
4. Kommentare zur Analyse/Synthese		
Curafutura	Es fehlt eine Abschätzung möglicher Konsequenzen eines HTAs auf die Regulierung der entsprechenden Medikamente sowie deren Kostenfolgen. Die Abschätzung sollte eine ökonomische Analyse der möglichen Konsequenzen eines solchen HTAs enthalten.	<p>Comment acknowledged.</p> <p>To discuss the potential impact on regulatory consequences is neither part of the scoping nor will be part of the HTA. The assessment of the BTA will only evaluate the existing evidence so that the conclusion can be drawn as rigorous and balanced as possible to inform the healthcare decision making.</p> <p>An economic evaluation will be discussed during the full HTA, if executed.</p>
Interpharma	<p>In order to guarantee a balanced assessment that accurately reflects clinical practice:</p> <ul style="list-style-type: none"> The approach to synthesizing data and meta-analysis needs further elaboration. <ul style="list-style-type: none"> More details should be provided on planned methods for comparison of BTAs to allow a deeper assessment of current scope (1) There is minimal RCT evidence quantifying risk of MVF post-discontinuation. Use of non-RCT evidence for this AE and not for others (associated with BPs) may not therefore be appropriate. (2) Methods for the economic study should include real-world adjustment factor to account for the differences in clinical rates between real world and clinical studies, which were not considered in Shapiro 2017 <p>Wie bereits in einem früheren HTA wird im Scoping Bericht eine Kosten-Effektivität Analyse als Ziel erwähnt. Dafür muss ein Schwellenwert für die Therapiekosten herangezogen werden. Ein</p>	All comments acknowledged. All methods/final modeling type for the assessment will be clearly described in the full HTA, if executed.

	solcher Schwellenwert ist im Schweizer System nicht definiert und auch nicht demokratisch legitimiert. Es ist unserer Meinung nach daher unzulässig, die Kosteneffektivität einer Therapie an einem durch das BAG oder einen externen Partner frei definierten Schwellenwert zu bemessen.	
Ärztinnen und Ärzte Freiburg (MFÄF)	(Keine Antwort)	No response required.
Santésuisse	Es wird nachvollziehbar aufgezeigt, welche Evidenz für die verschiedenen Fragestellungen nach Durchführung dieses Scopings vorliegt. Während für die Substanzen Denosumab und Zoledronat entsprechende RCT (wenige) gefunden wurden, scheint zur veränderten Applikationsfrequenz unter Ibandronat keine Untersuchung vorzuliegen. Es ist daher zu prüfen, ob das full-HTA sich nur auf zwei Substanzen fokussieren sollte (Ibandronat beschreibend einbinden). Auf Grund der aktuell insgesamt geringen Evidenz, gleichzeitig aber Hinweisen auf laufende Studien zu Zoledronat und Denosumab in der vorliegenden Fragestellung, sollte, wie bereits eingangs erwähnt, der Zeitpunkt des HTA entsprechend gewählt werden.	If a full HTA will be executed, evidence for all available BTAs listed in the scoping (including ibandronate) will be included. In case there is still no evidence found, ibandronate will not be considered further.
5. Durchführbarkeit HTA		
Curafutura	<p>Teilweise durchführbar.</p> <p>Das HTA scheint unter Einbezug der laufenden Studien von der Datenlage her potenziell durchführbar. Es stellt sich aber die Frage nach der Sinnhaftigkeit eines solchen HTAs und nach dessen Konsequenzen. Falls ein HTA eine non-inferiority eines angepassten Dosierintervalls zeigen würde, würde dann die SL angepasst mit einer vergüteten Dosierung die nicht dem Label entspricht? Oder würde eine Zulassungsänderung betreffend Dosierung beantragt?</p> <p>Weiter müsste in einem HTA eine ökonomische Analyse durchgeführt werden können (basierend auf mehr als einer Studie wie dies im Scoping der Fall ist), wofür die Datenlage aktuell ungenügend scheint. Diese Daten müssten zuerst gesammelt und ausgewertet werden.</p>	<p>To discuss the potential impact on regulatory consequences is neither part of the scoping nor will be part of the HTA. The assessment of BTAs will only evaluate the existing evidence so that the conclusion can be drawn as rigorous and balanced as possible to make well-assessed healthcare decisions.</p> <p>An appropriate economic evaluation will be discussed during the full HTA, if executed.</p>
Interpharma	<p>Partly feasible.</p> <ul style="list-style-type: none"> Based on the current scope, evidence listed, and analytic approach, a rigorous and balanced HTA comparing Xgeva, zoledronate, and pamidronate does not appear to be feasible at the present time. In case of HTA assessment, we therefore recommend evaluating each BTA agents separately, starting each assessment once robust evidence is available so as to guarantee a balanced evaluation. The need for a review of Q4W vs Q12W Xgeva dosing should be reassessed when adequate evidence is available. 	The assessment of the BTAs will be performed on the respective evidence for each active substance separately. If new evidence is available for any of the agents, it will be taken into consideration during the HTA (if executed) by updating the systematic search.

	<ul style="list-style-type: none"> In case of HTA assessment, we recommend that FOPH consider the suggestions provided in Section 4 to guarantee a balanced assessment that accurately reflects clinical practice. <p>In der Zusammenfassung zum Scoping Bericht wird für jede Kategorie an Literatur erwähnt, diese sei mässig, spärlich, nicht voll publiziert oder nicht vorhanden. Dennoch kommen die Autoren zum Schluss, dass es genügend Beweise gebe, ein vollständiges HTA durchzuführen. Dies ist aus unserer Sicht nicht nachvollziehbar.</p>	Despite of the limitations identified, it is feasible to perform the HTA. Within the HTA, limitations and uncertainties will be addressed so that the conclusion can be drawn as rigorous and balanced as possible to inform healthcare decision making.
Ärztinnen und Ärzte Freiburg (MFÄF)	(Keine Antwort)	No response required.
Santésuisse	<p>Teilweise durchführbar.</p> <p>Mit dem Scoping wurden nur wenige Grundlagen gefunden, welche die hier adressierten Fragestellungen zur Applikationsfrequenz von Zoledronat und Denosumab adressieren. Gleichzeitig laufen zu beiden Substanzen Studien, die in den nächsten Monaten bis Jahren abgeschlossen werden. Für Ibandronat wurden keine Studien gefunden.</p> <p>Aus Sicht von santésuisse wäre daher einerseits zu klären, ob auch Ibandronat in einem full-HTA weiter miteinzubeziehen wäre, und andererseits der Zeitpunkt eines full-HTA derart zu wählen, dass die laufenden Studie (insbesondere zu Denosumab in der Schweiz) und deren Resultate einbezogen werden können.</p> <p>Die Empfehlungen für die gesundheitsökonomische Analyse werden unterstützt. Die Evaluation sollte über einen längeren Zeitraum als 2 Jahre erfolgen. Zudem sollte das Modell auf die Schweizer Verhältnisse adaptiert werden. Schliesslich sollte konkret die Optik des Kostenträgers besser berücksichtigt werden.</p>	<p>A full HTA will be conducted, including all evidence available for all BTAs (including ibandronate). In case there is still no evidence found, ibandronate will not be considered further.</p> <p>The time horizon will be determined based on consideration of the appropriate length of time to capture relevant costs, outcomes, and available evidence.</p>

Allgemeine Kommentare und Stellungnahmen der Stakeholder zum HTA-Prozess des BAG

Stakeholder	Kommentar
Interpharma	Auf der Themenliste lautet der Titel des geplanten HTA „Dosierungsintervall von Zoledronat bei Knochenmetastasen solider Tumore und bei multiplem Myelom“. Der Scoping Bericht hingegen bezieht sich nicht nur auf Zoledronat sondern auch Ibandronat und Denosumab, was sich aus der Themenliste nicht vermuten liess. Es ist unakzeptabel, dass sich das Thema eines HTA von der Themenliste zum Scoping Bericht derart verändert. Die betroffenen Firmen haben so keinerlei Möglichkeit, sich auf das anstehende HTA vorzubereiten und Ressourcen dafür einzuplanen. Firmen, deren Produkte neu Bestandteil des Scoping Berichts sind, haben zudem einen Nachteil gegenüber denjenigen, die bereits zum früheren Zeitpunkt aufgeführt wurden. Interpharma fordert das BAG eindringlich auf, keine Änderungen zwischen der Themenwahl und dem Scoping Bericht eines HTA zu machen. Ausserdem sollen die Zulassungsinhaberinnen, deren Produkte vom HTA betroffen sind, direkt darüber informiert werden.