

## Stakeholderrückmeldungen zum Scoping-Bericht

### “Denosumab (Prolia®) for the treatment of osteoporosis”

Folgende Stakeholderverbände wurden zur Stellungnahme zum Scoping-Bericht angeschrieben.

ACSI - Associazione dei consumatrici e consumatori della Svizzera Italiana

BSV - Bundesamt für Sozialversicherung, Invalidenversicherung

curafutura - Die innovativen Krankenversicherer

DVSP - Dachverband Schweizerischer Patientenstellen

FMH - Verbindung der Schweizer Ärztinnen und Ärzte

FRC - Fédération romande des consommateurs

GDK - Schweizerische Konferenz der kantonalen Gesundheitsdirektorinnen und -direktoren

H+ - Die Spitäler der Schweiz

Intergenerika - Swiss Generics and Biosimilars

Interpharma - Verband der forschenden pharmazeutischen Firmen der Schweiz

Konsumentenforum

Krebsliga Schweiz

MTK - Medizinaltarif-Kommission

OsteoSwiss

pharmaSuisse - Schweizerischer Apothekerverband

PUE - Preisüberwachung

Rheumaliga Schweiz

Rheuma-Suisse

SAMW - Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

santésuisse - Die Schweizer Krankenversicherer

SAPW - Schweizerische Akademie der Pharmazeutischen Wissenschaften

SBK - ASI - Schweizer Berufsverband der Pflegefachfrauen und Pflegefachmänner

Schweizerische Fachgesellschaft für Geriatrie

Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe

Schweizerische Gesellschaft für Rheumatologie

Schweizerische Menopausengesellschaft

Schweizerische Polyarthritiker-Vereinigung

Schweizerische Vereinigung gegen die Osteoporose

SGED-SSED - Schweiz. Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie

SGV - Schweizerische Gesellschaft der Vertrauens- und Versicherungsärzte

SKS - Stiftung für Konsumentenschutz

SPO - Patientenschutz

sQmh - Schweizerische Gesellschaft für Qualitätsmanagement im Gesundheitswesen

Stiftung Osteoporose Schweiz

SVBG/FSAS - Schweizerischer Verband der Berufsorganisationen im Gesundheitswesen

VIPS - Vereinigung Pharmafirmen in der Schweiz

**Folgende sechs Stakeholder haben eine Stellungnahme zum Scoping-Bericht eingereicht:**

Schweizerische Gesellschaft für Rheumatologie, santésuisse, curafutura, Schweizerische Patientenorganisation (SPO), Interpharma, OsteoSwiss

Die individuellen Kommentare der Stakeholder zum vorliegenden HTA Bericht sowie die Würdigung der Kommentare durch die Sektion HTA des BAG und durch die Auftragnehmer sind nachfolgend aufgeführt.

This document includes stakeholder feedback received on the draft scoping report on Denosumab (Prolia®). Stakeholder feedback is presented in black font and the HTA authors' responses are presented in *blue italics*.

## Table of Contents

OP Plattform der SGR (Rheumatologie).....	5
Stakeholder Feedback .....	5
santésuisse .....	7
Stakeholder Feedback .....	7
SPO Schweizerische Patientenorganisation.....	9
Stakeholder Feedback .....	9
Interpharma.....	12
Stakeholder Feedback .....	12
curafutura .....	18
Stakeholder Feedback .....	18
OsteoSwiss .....	21
Stakeholder Feedback .....	21
Written Letter .....	22

## **OP Plattform der SGR (Rheumatologie)**

### **Stakeholder Feedback**

#### **1. General Comment on the Scoping Report**

*Fundierter Scoping Bericht zum angegebenen Thema. Nur wenige aber wichtige Publikationen fehlen. Die Schlussfolgerungen, dass eine HTA in Bezug auf Efficacy und Effectiveness und Adverse effects durchgeführt werden kann, decken sich mit unserer Einschätzung, auch wenn nicht nur RCTs sondern auch non-randomized prospektive single arm studies als Grundlage für die Beurteilung berücksichtigt werden müssen.*

- *No major comment to be addressed. See below for answers to specific points.*

#### **2. Commentary on research question and PICO**

*Wichtig, adaequat und richtig zum jetzigen Zeitpunkt. Relevant für die klinische Praxis.*

- *No amendments to be addressed.*

#### **3. Commentary on the literature search**

*Die relevanten Literaturstellen mit für einer Ausnahme sind berücksichtigt.*

*Es fehlt die Nachfolgestudie von Georg Pfeiler aus der Gruppe von Gnant et al von Oesterreich nach Abschluss der Effectiveness Studie, in welcher AI und Denosumab gestoppt wurden und die Patienten weiter in Bezug auf adverse events nachuntersucht wurden (oral presentation am ASBMR Kongress in Montreal 2018). Ich habe die dazu passende Publikation gesucht, aber nicht gefunden.*

- *This study is a conference abstract, which are not included in HTA reports. The publication associated to this trial did not investigate outcomes that were listed in the PICO and was therefore excluded.*

#### **4. Do you think certain studies are missing?**

##### **Yes / No**

*[LB-1167] Fracture Risk after Stopping Adjuvant Denosumab in Hormone Receptor Positive Breast Cancer Patients on Aromatase Inhibitor Therapy – an Analysis of 3,425 Postmenopausal Patients in the Phase III ABCSG-18 trial Georg Pfeiler, Medical University of Vienna/ Department of Obstetrics and Gynecology and Comprehensive Cancer Center October 1, 11:51 AM - 12:00 PM, ASBMR 2018 Room 517 A/Palais des congrès de Montréal Session: Late-Breaking Concurrent Orals: Clinical Abstract Fracture Risk after Stopping Adjuvant Denosumab in Hormone Receptor Positive Breast Cancer Patients on Aromatase Inhibitor Therapy – an Analysis of 3,425 Postmenopausal Patients in the Phase III ABCSG-18 trial*

- *Conference abstracts are not eligible for inclusion in the report.*

#### **4. Comment on the analysis / synthesis**

*adaequat und relevant.*

- *No amendments to be addressed.*

## **5. Feasibility HTA**

**Feasible / Partially feasible / Not feasible**

Ein Versuch lohnt sich, da das Thema für den klinischen Alltag eminent wichtig ist!

- *No amendments to be addressed.*

## Santésuisse

### Stakeholder Feedback

#### 1. General Comment on the Scoping Report

Das HTA ist gut aufgebaut, umfassend und adressiert die relevanten Fragestellungen im Zusammenhang mit der Behandlung von Osteoporose mit Denosumab. Die relevanten Datenbanken zur Literatursuche wurden berücksichtigt. Die Empfehlung für die Durchführung eines HTA wird unterstützt. Dabei soll aufgrund der aktuellen Studienlage lediglich die Indikation für eine Behandlung mit Denosumab bei Frauen mit Osteoporose nach der Menopause untersucht werden.

- *For clarification, all populations (i.e. postmenopausal women, men with osteoporosis and an increased risk of fracture, men with prostatic cancer on hormone ablation therapy and women with breast cancer on adjuvant aromatase inhibitor therapy) will be discussed in this evaluation. The lack of comparative evidence for men with osteoporosis and an increased risk of fracture does not allow a meta-analysis to be conducted on this population, and as such the results will be summarised narratively. This is outlined in the outlook section of the scoping report.*

#### 2. Commentary on research question and PICO

Die relevanten Forschungsfragen werden adressiert und sind nachvollziehbar. Der Ausschluss von u.a. Hormonersatztherapien oder Teriparatid ist klar aufgezeigt und kann unterstützt werden. Da diese z.T. aber auf der aktuellen Limitierung von gewissen Produkten in der SL beruht, würden entsprechende Fragestellungen allenfalls aktuell, falls Denosumab strenger limitiert würde (Bsp. 2nd-Line nach Biphosphanaten in der primären Osteoporose). Dieser Aspekt wurde im Scoping kurz angesprochen und sollte im Auge behalten werden. Die gewählten Endpunkte decken die relevanten ab und berücksichtigen insbesondere auch die wichtigsten, harten Endpunkte (Bsp. Frakturen und Frakturrisiko).

- *No amendments to be addressed.*

#### 3. Commentary on the literature search

Die Literatursuche ist insgesamt nachvollziehbar dargelegt. Es wurde bereits eine umfassende Zahl an Datenbanken durchsucht und die relevanten Datenbanken wurden berücksichtigt. Positiv zu erwähnen ist auch die Berücksichtigung von Datenbanken zu laufenden Studien. Entsprechende Studien und zu erwartende und bevorstehende, neue Erkenntnisse sollten auch im full-HTA in die Beurteilung einfließen. Begrüsst wird auch, dass (erstmal) explizit auch die drei Landessprachen D, F und I der Schweiz berücksichtigt werden.

- *No amendments to be addressed.*

#### Do you think certain studies are missing?

Yes / No

Die Studienauswahl insgesamt ist nachvollziehbar aufgezeigt und wird unterstützt. Begrüsst wird insbesondere die Auswahl unterschiedlicher Studientypen je nach Fragestellung (Wirksamkeit, Sicherheit etc.). Der Hinweis auf ein kürzlich abgeschlossenes HTA in England am Schluss des Scoping-Berichtes und dessen geplante Berücksichtigung ist wichtig, auch wenn die Fragestellung nicht mit dem hier geplanten übereinstimmt.

- *The UK HTA will certainly be referenced and discussed in the HTA report, regardless of whether or not the results are able to be used directly. No other amendments to be addressed.*

#### **4. Comment on the analysis / synthesis**

*Die Analyse und Synthese der im Scoping gefundenen Evidenzen zur Beantwortung der gestellten HTA-Fragen ist umfassend und nachvollziehbar. Es wird aufgezeigt, wo ausreichend Evidenz für ein full-HTA (primäre Osteoporose) vorliegt und wo klare Grenzen in der Evidenz liegen.*

- *No amendments to be addressed.*

#### **5. Feasibility HTA**

##### **Feasible / Partially feasible / Not feasible**

*Aus dem vorliegenden Scoping geht hervor, dass einzig in der Indikation "Osteoporose bei postmenopausalen Frauen zur Verhinderung vertebraler und nichtvertebraler Frakturen" eine ausreichende Anzahl von Studien vorliegt, die eine umfassende Beurteilung erlaubt. Das HTA soll sich daher auf diese Indikation konzentrieren. Bei den anderen Subgruppen gibt es aktuell nicht genügend Daten, so dass wie vorgeschlagen die vorhandenen Studien und Ergebnisse lediglich beschreibend aufzunehmen sind. Wichtig bleibt jedoch die relevante Frage des "Rebound-effects". Auch wenn hierzu wenige Daten mit tieferem Evidenzgrad nur vorliegen, ist diese Frage im speziellen zu adressieren. Die Durchführung einer ökonomische Evaluation mit entsprechenden Daten aus der Schweiz wird unterstützt.*

- *See prior comment in response to "1. General Comment" regarding the populations with limited evidence.*
- *Lower levels of evidence (i.e. non-randomised studies and single-arm studies) will be included for the evaluation of the rebound effect.*

## **SPO Schweizerische Patientenorganisation**

### **Stakeholder Feedback**

#### **1. General Comment on the Scoping Report**

Die Absicht des HTAs ist sehr zu begrüßen, vor allem die Sicherheit von Prolia erneut zu überprüfen, nachdem die Gefahr für multiple Wirbelkörperfrakturen nach Absetzen von Prolia ab 2015 bekannt geworden ist. Die Frage ist, ob es bereits genügend Daten aus Studien gibt, um die medizinischen und finanziellen Folgen dieser unerwünschten Nebenwirkung abschätzen zu können. Ebenfalls gibt es im Moment kein - wissenschaftlich mit Studien - genügend belegtes Management nach Absetzen von Prolia.

Auch wenn kein HTA durchgeführt wird, müsste die Limitation von Prolia - aufgrund nicht seltener multipler Wirbelfrakturen sowie nicht restlos geklärt Höhe des Risikos dafür - drastisch verschärft werden. Z. B. könnte - ggf. ausserhalb von Osteoporose - Prolia auf die zweite Linie oder bei Unverträglichkeit von Bisphosphonaten eingeschränkt werden. Dagegen müsste die strikte Beendigung von Prolia bei Stoppen von Aromatasehemmern/ Hormonablation überdacht werden.

- *Our team agrees with this statement. Currently no clinical management pathway has been scientifically tested for the care of patients after Prolia discontinuation. Some experts and specialised sites recommend the prescription of bisphosphonates after Prolia discontinuation. This poses a problem for patients with allergy or intolerance to bisphosphonates. Additionally, some recent trials demonstrated that there was little to no benefit (i.e. prevention of the rebound effect) of prescribing bisphosphonates after denosumab discontinuation.*
- *This consideration will be for the committee/FOPH to decide as it will apply beyond the aim of the HTA report. This is a regulation issue.*

#### **2. Commentary on research question and PICO**

Wichtig sind die Fragen nach der Compliance/Adherence, weil eine NonAdherence drastische Folgen haben kann. Wichtig wäre in diesem Zusammenhang aber auch Faktoren (auf Seiten der Leistungserbringer und Patient\*innen) zu bestimmen, welche eine spätere Non-Adherence prognostizieren lassen. Dies liesse bei Beginn der Therapie ein Abschätzung zu, bei welchen Patient\*innen eine alternative Therapie vorgezogen werden sollte. Siehe auch erwähnte Arbeit unter „Fehlen Ihrer Ansicht Ansicht nach bestimmte Studien?“.

- *Adherence is listed as an outcome in the PICO criteria. The issue of identifying factors that predict non-adherence is feasible to incorporate into the auxiliary domains of the HTA report.*

#### **3. Commentary on the literature search**

Die Literatursuche scheint systematisch durchgeführt worden zu sein, allerdings stellt sich in Ermangelung von RCTs bezüglich Nebenwirkung nach Absetzen von Prolia (nur 2 gefunden) die Frage, ob dieser Effekt genügend eingeschätzt werden kann und ob nicht zu besseren Abschätzung auch weitere Studien Beachtung finden müssten. Dies ist zwar teilweise angedacht, aber nicht genügend ausgeführt. Ebenfalls können nicht nur postmenopausale Frauen mit Osteoporose beachtet werden. Insbesondere für Frauen mit Brustkrebs unter Aromatasehemmertherapie müssen auch Daten aus Studien bezüglich multiplen Wirbelkörperfrakturen berücksichtigt werden. Z. B. liefert der folgende Artikel diesbezüglich Hinweise (aufgrund eines falschen Designs der Studie vom HTA ausgeschlossen): Gonzalez-Rodriguez E et al. Sixty spontaneous vertebral fractures after denosumab discontinuation in

15 women with early-stage breast cancer under aromatase inhibitors. *Breast cancer research and treatment* 2020;179(1):153-59.

- *Meta-analyses can be conducted with at least two RCTs if they concern the same population, intervention comparator and outcomes. In this case, Bone 2011 and Miller 2008, both look into the rebound effect in postmenopausal women compared to placebo, but not at the same time point. Several of the single arm (i.e. case-series) RCT extensions report overlapping time points. The inclusion of non-randomised studies and single arm (i.e. case-series) studies allows for larger populations to be studied, but also with a higher risk of bias compared to RCTs and a limited ability to compare across interventions. While such studies will be included for the rebound effect evaluation, the bias associated with them will be appraised and conclusions appropriately adjusted.*
- *The publication by Gonzalez-Rodriguez et al. was excluded from the scoping report because the scoping phase was limited to systematic reviews, RCTs and RCT extension trials. Single arm studies will be considered in the HTA for safety outcomes.*

**Do you think certain studies are missing?**

**Yes / No**

*Siehe auch Vorabschnitt. Berücksichtigt werden sollten als Ergänzung auch Fallserien, epidemiologische Studien usw. auch wenn natürlich die Aussagekraft gegenüber RCTs eingeschränkt ist. Ansonsten muss das Ergebnis des HTAs lauten, dass z. B. die netto medizinischen und ökonomischen Auswirkungen (Abwägung Benefit minus möglichen Nebenwirkungen, auch nach Absetzen) nicht genügend eingeschätzt werden können und deshalb eher eine restriktive Limitation auf Gebiete (z. B. nur Osteoporose bei postmenopausalen Frauen), in welchen diese Auswirkungen tatsächlich abgeschätzt werden können. Miteinbezogen werden sollte im Rahmen der Beachtung der Adherence z. B. die folgende Studie: Lyu, Houchen, et al. "Delayed Denosumab Injections and Fracture Risk Among Patients With Osteoporosis: A Population-Based Cohort Study." *Annals of internal medicine* (2020).*

- *The publication mentioned here is a retrospective cohort study published after the scoping searches were conducted. After review, it appears that the outcomes evaluated are not included in the PICO criteria. Therefore, this publication should be excluded.*
- *Single arm trial (case-series) extensions can inform conclusions regarding the rebound effect related to denosumab, but not relative to other medications. The risk of bias associated with these studies designs, as with all evidence included in the report, will be appraised.*

#### **4. Comment on the analysis / synthesis**

*Bei den Ongoing trials (teilw. eher nicht publizierte Studien) müssen die z. B. folgenden überprüft und ev. aufgenommen werden: NCT02499237, Zoledronic Acid to Maintain Bone Mass After Denosumab Discontinuation; NCT03623633, Comparative Antiresorptive Efficacy Discontinuation of Denosumab (siehe ClinicalTrials.gov). Insgesamt scheint es empfehlenswert, die verschiedenen Studienregister nochmals genauer zu durchsuchen.*

*Damit kann mindestens eine zukünftige Perspektive aufgezeigt werden, für das optimale diagnostische und therapeutische Folgemanagement nach Prolia Absetzen.*

Insgesamt gibt es zu wenige Studien bezüglich Folgebehandlung nach Absetzen von Prolia. Durch eine sehr strenge einschränkende Limitation könnte, sofern international angewendet, der Anreiz zu weiteren Studien geschaffen werden (siehe auch unten). Wobei gemäss unserem Eindruck, die Industrie aktuell immer noch versucht die Folgen und Kausalität nach Prolia-Stopp z. B. in Deutschland in Zweifel zu ziehen.

- *NCT02499237 and NCT03623633 were excluded from the present assessment as they intend to study the effect of other anti-resorptive agents (alendronate, raloxifene, zoledronic acid) prescription after denosumab discontinuation and not as a direct comparator. This is out of the scope of this report.*

## **5. Feasibility HTA**

### **Feasible / Partially feasible / Not feasible**

Grundsätzlich ist es zu früh, um ein HTA Durchzuführen, vor allem, wenn darauf fokussiert wird, welches das optimale Management nach dem Absetzen von Prolia ist. Aktuell gibt es vor allem Empfehlungen basierend auf Expertenmeinungen (low evidence) bezüglich diagnostischen (z. B. Knochenturnovermarker-Messungen) und therapeutischen Vorgehen (sequentielle Osteoporosetherapie (meist Bisphosphonate (z. B. Zolendronat, Alendronat)). Unter Berücksichtigung der drastischen Folgen für die Lebensqualität und auch der ökonomischen Auswirkungen durch multiple Wirbelkörperfrakturen, der unklaren verhindernden Behandlung nach Prolia -Stopp sowie der zur Verfügung stehenden Alternativen (der Osteoporose- und präventiven Behandlung z. B. Aromatasehemmern) müsste die Limitation folgend aus einem aktuell durchgeführten HTA zu einer stärksten Einschränkung der Indikation führen, bis die offenen Fragen geklärt sind.

- *As mentioned above in point 1, currently no clinical management pathway has been scientifically tested for the care of patients after Prolia discontinuation. Some experts and specialised sites recommend the prescription of bisphosphonates after Prolia discontinuation. This poses a problem for patients with allergy or intolerance to bisphosphonates. Additionally, recent trials demonstrated that there was little to no benefit (i.e. prevention of the rebound effect) of prescribing bisphosphonates after denosumab discontinuation. The recently published HTA from the UK did not study the impact of rebound on patients and its economic repercussions. If this assessment was to move to an HTA phase, this would represent, to our knowledge, the first HTA addressing the question of rebound effect after the discontinuation of Prolia.*

## **Interpharma**

### **Stakeholder Feedback**

#### **1. General Comment on the Scoping Report**

*The scope does not address the key issues of underdiagnosis / undertreatment in osteoporosis (OP), and avoidable fractures/costs.*

*Prolia's benefit:risk profile is positive for 1st line OP treatment per Swissmedic. Recommendations of SVGO 2020 and ESCEO 2019 also place Prolia as a 1 st-line treatment for high risk patients.*

*The rationale for the HTA is imbalanced. Statements that BP/SERMs are as efficacious as Prolia with fewer adverse effects (AEs) pre-empt the assessment. BPs do not have fewer AEs than Prolia – they have different AEs, that often lead to poor compliance. In contrast, risk of (multiple) vertebral fracture (MVF) after discontinuation of Prolia is emphasized, although it is manageable through transition to another antiresorptive.*

*The remit of HTA is relative effectiveness / cost-effectiveness, not benefit:risk. The full efficacy and safety profile of each agent should be compared. Patient and societal perspective (burden, treatment preferences) should be reflected.*

*Incomplete evidence, selective use of non-RCT evidence on Prolia AEs, non-transparent analytic approach, and pre-empted conclusions limit the validity of the proposed HTA.*

- *Regarding the points made on underdiagnosis and undertreatment, these correspond to practice or guideline issues, which are not the subject of an HTA and in this case out of scope.*
- *There are no statements in the scoping report, to our knowledge, that pre-empt the assessment regarding the comparison between denosumab and bisphosphonates/SERMs.*
- *The potential rebound effect after Prolia discontinuation is of considerable policy interest. Due to its importance, it was deemed appropriate to look for additional lower levels of evidence for this outcome.*

#### **2. Commentary on research question and PICO**

*Population: Secondary OP due to steroid use not a Prolia indication; should be excluded. Male OP and cancer-treatment induced bone loss (CTIBL) are distinct populations, not subgroups.*

*Intervention: Exclude studies of non-licensed doses.*

*Comparators: Per SVGO 2020, BPs are comparators in high risk and very high risk/imminent risk patients, SERMs tend to be used only in moderate risk patients. Studies of comparators vs each other and placebo are relevant.*

*Outcomes: define fracture endpoints. Include 'Any new vertebral'/'non-vertebral'/hip and major OP fracture.*

*Study design missing:*

*State types of studies eligible (RCT/non-RCT) for which outcomes.*

*Non-RCT quality should be assessed. EUnetHTA uses STROBE. Case studies are low quality, should be viewed with caution.*

*Add minimum follow-up (EMA: ≥ 2 years for fracture).*

*How will costs and budget impact be assessed? Include all relevant costs (offsets) (e.g., acquisition, administration, fracture, social care, indirect)*

*The question on effect of discontinuation selective for Prolia and redundant. Assess as part of the overall question on relative tolerability/safety of Prolia vs comparators.*

- *Secondary osteoporosis due to steroid use is not excluded from the listing for Prolia on the Spezialitätenliste, and will remain included.*
- *Studies on non-licensed doses will be excluded from the HTA.*
- *At this stage, lower levels of evidence (i.e. lower than RCTs) are planned to be included only for the assessment of the rebound effect following Prolia discontinuation. The risk of bias will be evaluated using validated tools (e.g. ROBINS-I).*
- *As mentioned above in point 1, potential rebound effect after Prolia discontinuation is of considerable policy interest, which drove the scoping phase of this assessment.*
- *Minimum durations for evaluating fracture risk will be investigated in the HTA phase.*
- *A comprehensive list of cost inputs for the economic model will be outlined in the economic protocol during the HTA phase. Economic analyses conducted for the Swiss HTA program take a payer perspective, so broader societal costs will not be included. Costs that will be considered include direct medical costs related to medications, consequences of medications (i.e. costs associated with adverse events), doctors' appointments, etc.*

### **3. Commentary on the literature search**

*The literature search approach is appropriate, but is limited by PICO issues described above, therefore, it is not necessarily comprehensive.*

*Many studies shown as reporting fracture (e.g. DECIDE, Brown 2014, Miler 2016), only identify fracture as an AE. They should be excluded for assessment of fracture efficacy (small sample size, inadequate duration, not necessarily osteoporosis-related fracture). Focus on studies designed and powered to assess fracture efficacy.*

*The evidence base for comparator products has not been identified (BP and SERMs vs placebo or each other).*

*It is not transparent what non-RCT evidence has been identified to date • Updated ECTS Denosumab position statement: Tsourdi E, et al. J Clin Endocrinol Metab, 2020; doi: 10.1210/clinem/dgaa756*

- *The initial intent for this scoping report was to identify all relevant comparative evidence on Prolia vs placebo/BP/SERMs. In the absence of RCTs, the team suggests running a network meta-analysis in the HTA phase, or using existing network meta-analyses, which will address all arms against each other (i.e. BP vs placebo/SERMs, SERMs vs placebo).*
- *Non-randomised studies and single arm studies will only be used for the assessment of the rebound effect following Prolia discontinuation as it is deemed a critical policy issue. These lower levels of evidence were not included in the scoping phase.*
- *Regarding fracture efficacy, sample size is not an adequate reason to exclude individual studies from the analysis. Fractures were extracted and analysed in the scoping report as adverse events. The assessment of power and suitable sample sizes will be addressed in the HTA phase, along with an appropriate appraisal of the limitations in the included studies. Duration of treatment, and the nature of fractures reported in the primary studies will be considered.*

## **Do you think certain studies are missing?**

### **Yes / No**

Anastasilakis AD, et al. J Bone Miner Res. 2019;34:2220-2228.

- *This is a study on Zoledronate following Prolia discontinuation and not a direct comparison. This study is out of scope.*

Burckhardt P, for the Swiss Denosumab Study Group. ASBMR 2020 Annual Meeting, September 11-15 2020. (Poster P638). Note: this is not the final analysis

- *This study is still unpublished.*

Everts-Graber J, et al. J Bone Miner Res. 2020;35:1207-1215.

- *This is a study on Zoledronate following Prolia discontinuation and not a direct comparison. This study is out of scope.*

Ferrari S, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104:3450-3461.

- *This study is a single arm extension of the FREEDOM trial. The study will be included in the updated searches in the HTA.*

Kendler D, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105:e255–64.

- *This study is a case series (n=6). Due to their high level of bias and small populations, small case series are not included in HTA evaluations.*

Nakamura T, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99:2599-2607.

- *This study evaluated Prolia in several populations (Post-menopausal women, non-post-menopausal women and men). Results were not separated by population and were therefore not useable in the context of this HTA. Consequently, this study was excluded.*

Pinedo-Villanueva R, et al. Arch Osteoporos. 2019;14:12.

- *This publication is a letter to the editor, which is not an acceptable type of publication for HTA reports.*

Sølling AS, et al. J Bone Miner Res. 2020; doi: 10.1002/jbmr.4098. Misrepresented / inappropriate trials

- *This is a study on Zoledronate following Prolia discontinuation and not a direct comparison. This study is out of scope.*

Table 8-1. Beck 2008 is a post-hoc analysis, not a separate study

- *This is indeed a post-hoc analysis that was funded by Amgen. There is no reference to a particular trial number and could not be grouped with other publications for this reason.*

Table 8-2. NCT01575873 is not a male OP study. Patients have steroid-induced OP, around one third are men

- *This study was included for its population of men with steroid-induced secondary OP as this is an indication of Prolia.*

Table 8-2. Bekker 2005 and Kumagai 2011 report unlicensed doses. Not relevant for efficacy 3 assessments

- *The FOPH agrees to limit studies to doses licensed in Switzerland in the HTA report. These studies have been excluded from the scoping report.*

Line 656. Ref 85. Cummings 2018 is comparative, not single arm. It is the most robust data on MVF risk.

- *This study is a single arm extension of the FREEDOM trial as it compares the impact of Prolia discontinuation in patients who received either Prolia from the beginning of the study or were crossed over from placebo to Prolia. See the following statement from the Material and Methods section: "Participants who completed the last visit at year 3 in FREEDOM and missed 1 dose of denosumab or placebo could enrol in the Extension to receive open-label denosumab 60 mg Q6M for 7 years; participants randomized to denosumab in FREEDOM could receive denosumab for up to 10 years, whereas those randomized to placebo could receive denosumab for up to 7 years. Participants were encouraged to remain enrolled in the study and continue with study assessments should the investigational product be discontinued in FREEDOM or Extension."*

Lines 659-662. Patients received Prolia 60 mg Q6M in FREEDOM extension (not a single dose)

- *Indeed, the single dosage is not applicable to this trial and the text was amended to reflect this.*

Line 684. Bone 2013 does not report AEs during and after Prolia use

- *This study is a single arm extension of the FREEDOM trial as it compares the impact of Prolia discontinuation in patients who received either Prolia from the beginning of the study or were crossed over from placebo to Prolia. As defined in the PICO criteria, the rebound effect associated to treatment discontinuation will be investigated as an adverse event/safety outcome. For example, the difference in BMD between baseline and after treatment discontinuation becomes indicative of safety to evaluate rebound and not of effectiveness anymore. Therefore, this study was included for safety.*

#### **4. Comment on the analysis / synthesis**

In descriptive analysis Tables 8-1 and 8-2: be clear on defining AEs leading to discontinuation vs AEs resulting from discontinuation.,

- *These outcomes are separated in two columns in these tables and will be considered separately during the safety evaluation.*

*There is minimal RCT evidence quantifying risk of MVF post-discontinuation; the underlying risk of MVF in PMO patients is also uncertain. Use of non-RCT evidence for this AE and not for others (associated with BPs) is imbalanced.*

*The approach to synthesizing data and meta-analysis is unclear.*

*Clinical/statistical heterogeneity of studies should be assessed before meta-analysis*

- *Clinical heterogeneity, insofar as ensuring studies are measuring like for like, is done prior to conducting meta-analyses. Statistical investigation of heterogeneity occurs after the results of the meta-analyses are conducted.*

*Different time points of outcome data should be accounted for*

- *All relevant time points will be addressed in the meta-analysis.*

*There are no head-to-head trials of Prolia vs comparators assessing fracture; an NMA is needed. The reported evidence does not allow NMA as comparator trials are not included. Recent, high quality NMAs could be used (Barrionuevo 2019; Simpson 2019).*

- *The aim of the scoping phase was to evaluate the direct comparative evidence available for Prolia vs placebo/BPs/SERMs. After conducting scoping searches, it appears that there is no direct comparative evidence between Prolia and SERMs. A recent HTA conducted an NMA but did not include all outcomes listed in the present PICO. The NMA and searches necessary for it will be conducted during the HTA phase of this project, using existing NMAs as a basis.*

*Economic studies are from different countries and models. Results are not generalizable across countries due to differences in health systems, costs, etc.*

*Unclear how appropriate modelling approach will be determined*

*Societal perspective should be used*

*Real-world persistence should be included (or use DAPS)*

- *A payer perspective is used in all economic evaluations conducted for the Swiss HTA program. The approach to the economics is drafted in an economic analysis protocol during the HTA phase. The aim of the scoping phase is to indicate whether existing models are directly applicable to the Swiss context, or not (and where not, a de novo approach is recommended in the HTA).*

## **5. Feasibility HTA**

### **Feasible / Partially feasible / Not feasible**

*Based on the current scope, evidence listed, and unclear analytic approach, a rigorous, balanced and transparent HTA is not feasible.*

*An HTA of Prolia vs BPs/SERMs should use BMD as the primary outcome measure or requires NMA for fracture comparison.*

*HTAs in male OP require bridging of BMD to fracture outcomes from PMO. They are unfeasible without PMO NMA noted.*

*A UK publication (Davies 2020) is cited. UK findings cannot be generalized to Switzerland. Davies models cost-effectiveness by projected risk groups and not in well-defined OP profiles. The model is related to an ongoing NICE assessment; it has not yet been accepted by the Appraisal Committee as a basis for decision making and may be challenged.*

*The benefit:risk of Prolia remains positive and is the responsibility of the regulator (Amgen has submitted available MVF evidence to Swissmedic). BAG should clarify how it will make a balanced assessment of MVF as part of overall relative risk profile of Prolia vs BPs*

*Cost effectiveness is most appropriate/feasible in PMO, but in the absence of national HTA guidelines, the appropriate methodology for such analysis and its implications are unclear.*

- In the event this project moves to an HTA phase, it will also be subject to a final decision by the appropriate authorities. Whether Davies' HTA has been accepted at this time or not is irrelevant in this context. This publication will be a point of comparison between the NMA conducted for the present evaluation and that of Davies and collaborators.*

## Curafutura

### Stakeholder Feedback

#### 1. General Comment on the Scoping Report

Der Scoping - Bericht ist mangelhaft, indem zum Beispiel für Denosumab beim EBC und AAIT ein wichtiger Trial nicht eingeschlossen wurde (D-CARE), welcher 2019 erschienen ist und klar zeigt, dass die adjuvante Gabe von Denosumab (120mg alle 3-4 Wochen!) nicht nur keine Verbesserung der klinischen Endpunkte liefert, sondern in 5% der Fälle zu einer Hierknochen-Osteonekrose führt. Der Trial wurde prominent mit einem Editorial im Lancet Oncology besprochen.

Grundsätzlich werden zwei Patientenkollektive eingeschlossen, die einen verschiedenen Therapie - Ansatz widerspiegeln (therapeutisch versus prophylaktisch) und methodologisch gesondert betrachtet werden müssten.

Sodann kommt im PRISMA nicht klar zum Ausdruck, was man unter "women with breast cancer on aromatase inhibitor" meint: werden auch Studien eingeschlossen, wo der Aromatase - Hemmer therapeutisch im metastasierten Stadium gegeben wurde?

Aussagen über Denosumab in den Kollektiven Prostata-Ca / Adjuvant EBC sind nicht möglich!

- *This trial/study was excluded as it investigated the effectiveness and safety of Xgeva, another denosumab formulation, which is utilised for a different indication (i.e. the treatment of metastatic tumours and not osteoporosis).*
- *From the SL descriptors, Prolia is indicated for the treatment of osteoporosis (i.e. not prophylactic use) in post-menopausal women, men with osteoporosis and an increased risk of fracture, men with prostatic cancer on hormone ablation therapy and women with breast cancer on adjuvant aromatase inhibitor therapy.*
- *Adjuvant aromatase inhibitor therapy changes levels of oestrogen in the body, which can lead to a loss of BMD, and in turn potentially lead to osteoporosis. In absence of the opinion of a clinical expert on the subject, it is unclear whether the stage of breast cancer at which the aromatase inhibitors were administered changes the impact on BMD loss.*

#### 2. Commentary on research question and PICO

Die Forschungsfrage müsste angepasst werden:

- wie hoch ist der ICER für Denosumab im Vergleich zu den Bisphosphonaten im Erstlinien Einsatz (unter Einbezug der obligaten Therapie mit Bisphosphonaten für 2 Jahre nach Therapie mit Denosumab)

- ist der Einsatz von Denosumab adjuvant beim EBC evidenzbasiert?

- sind die Grenzwerte der DEXA ausreichend zur Diskriminierung für den Einsatz von Denosumab / Bisphosphonaten, oder müsste eine Kombination mit dem FRAX angewendet werden

PICO:

P: nur 1. und 3. Frage - Hauptindikation Osteoporose

C: unvollständig - es fehlt Zolendronat 1x/Jahr (Seite 17 und in Tabelle 4.2, S.20)

O: Safety - Häufigkeit von Kiefernekrosen im Vergleich zu Comparatoren

HTA key questions: Kosteneffektivität verschiedener Behandlungsstrategien (sofern gleichwertig) im CH-Kontext. Was wäre die günstigste Strategie bezüglich dem Budget Impact. Statt Markov Modelle Verwendung von Daten von Krankenversicherungen. Bei so lange verfügbaren Therapie sind Daten vorhanden.

- *Currently no clinical management pathway has been scientifically tested for the care of patients after Prolia discontinuation. Some experts and specialised sites recommend the prescription of bisphosphonates after Prolia discontinuation. This poses a problem for patients with allergy or intolerance to bisphosphonates. Additionally, recent trials demonstrated that there was little to no benefit (i.e. prevention of the rebound effect) of prescribing bisphosphonates after denosumab discontinuation.*
- *Zoledronate 1x/year has been added.*
- *Osteonecrosis of the jaw will be captured under the currently defined safety outcomes.*
- *Prolia is currently indicated for the treatment of osteoporosis in women with breast cancer on adjuvant aromatase inhibitor therapy on the Spezialitätenliste.*
- *Codes used by insurers do not distinguish between different denosumab formulations and therefore indications (i.e. Prolia for osteoporosis and Xgeva for bone metastases). This would induce a bias in the analysis. Data could be obtained from insurers to verify this.*

### **3. Commentary on the literature search**

*Ist unvollständig*

**Do you think certain studies are missing?**

**Yes / No**

*Coleman R, Finkelstein DM, Barrios C, et al. Adjuvant denosumab in early breast cancer (D-CARE): an international, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019; published online Dec 2. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30687-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30687-4).*

- *This study reports on Xgeva, a different denosumab formulation, which is used for a different indication (i.e. treatment of bone metastases), and which is prescribed at a higher dose than Prolia. All studies dealing with Xgeva or unlicensed doses were excluded from the present evaluation.*

*Die laufende SAKK 96/12 Studie zu Xgeva untersucht zwar die Dosisfindung einer anderen Studienpopulation, könnte jedoch auch Hinweise auf einen Rebound Effekt aufzeigen und die Frage aufwerfen ob eine niedrige Dosierung bei der Prophylaxe der Osteoporose die gleiche Wirkung bei weniger Nebenwirkungen und eventuell geringerem Rebound Effekt haben könnte.*

- *As Xgeva is not only used for a different indication but at a different dose than Prolia, studies on Xgeva cannot be included. The difference in dosage may impact the results of discontinuation studies.*

### **4. Comment on the analysis / synthesis**

*Das Resultat ist ernüchternd spärlich. Es ist von einem HTA wenig neues zu erwarten, da das Datenmaterial scheinbar so spärlich ist.*

Bezüglich den Auswirkungen bezüglich der Wirtschaftlichkeit müssten verschiedene Hypothesen untersucht werden, was Einschränkungen in der Limitation auf den Budget Impact bringen würden.

Das Einsparpotential durch eine Limitierung von Prolia als further line ist gemäss Schätzung um die 13.5 Mio. CHF jährlich. Kosten von Leistungsverschiebungen sind jedoch nicht mit einbezogen. Die Alternativen sind günstiger, aber nicht um ein Vielfaches. Das Einsparpotential ist daher möglicherweise deutlich kleiner. Können sekundäre Kosten des Rebound Effekts mit eingerechnet werden? Wichtig wäre Beantwortung der Frage, was die optimale Behandlungsempfehlung bei Erfüllung der WZW Kriterien wäre um bei gleicher Wirksamkeit und Zweckmässigkeit die Wirtschaftlichkeit unter CH Bedingungen zu optimieren.

Wie ändern die Empfehlungen wenn die Adhärenz mitberücksichtigt wird?

- *Based on the RCT evidence, there is limited evidence of the rebound effect to include in an economic model. Lower levels of evidence will be sought for this outcome in the HTA phase.*
- *Most of these questions are policy questions and are therefore out of scope for an HTA.*

## **5. Feasibility HTA**

### **Feasible / Partially feasible / Not feasible**

Man müsste die Patientenkollektive und Indikationen sauber trennen:

-Denosumab therapeutisch

-Denosumab prophylaktisch

Daten für andere Patientenpopulationen als postmenopausale Frauen liegen kaum vor. Ein Vergleich mit Alternativpräparaten zur Reduktion von Kosten ist möglich und Prolia könnte als furtherline limitiert werden. Es gibt jedoch kaum Daten für den Rebound Effekt, welcher der Auslöser zur Durchführung eines HTA war.

Aufgrund des wachsenden Mengengerüsts und der möglichen Einsparungen sowie Patientensicherheit macht es Sinn, das HTA durchzuführen. Die Patientenpopulationen könnten eingeschränkt werden auf jene mit vorhandene Studien.

Sekundäre Kosten des Rebound Effekts sollten beachtet werden und in die Berechnung der Einsparungen einbezogen werden.

- *None of the included studies used Prolia as a prophylactic agent. If additional searches lead to the inclusion of such studies, the difference will be made in the HTA report.*
- *Due to the difference in dosage between Prolia and Xgeva, other formulations are excluded.*
- *In order to collect evidence on the rebound effect, lower levels of evidence such as nonrandomised trials and singly arm trials (case-series) will be included at the HTA phase*
- *Costs related to secondary costs of medications (i.e. rebound) will be considered in the economic model and budget impact analysis, where suitable evidence can be identified to inform their likelihood of occurring.*

## OsteoSwiss

### Stakeholder Feedback

#### 1. General Comment on the Scoping Report

Wir verweisen auf unsere detaillierten Ausführungen im Begleitbrief, der diesem Fragebogen beiliegt. Die folgenden Stichworte dienen lediglich als Querverweis:

- 1.- Die a priori Einschränkung auf postmenopausale Frauen genügt nicht
- 2.- Die klinischen und Kosteneffekte des Rebounds nach Absetzen von Denosumab können anhand der heutigen Datenlage nicht adäquat modelliert werden (zu viele Annahmen nötig)
- 3.- Der Ausschluss von Patientinnen unter Aromatase-Hemmer ist mit den Zielen des HTAs nicht kompatibel.

- [See response to the letter below.](#)

#### 2. Commentary on research question and PICO

Wir verweisen auf unsere detaillierten Ausführungen im Begleitbrief, der diesem Fragebogen beiliegt. Die folgenden Stichworte dienen lediglich als Querverweis:

- 1.- Patienten (Pico): die Schweizer Limitatio ist viel einengender als die tatsächlich in Studien eingeschlossenen Patienten und genügt zur Patientendefinition nicht.
- 2.- Intervention (plco): unvollständig definiert
- 3.- Komparatoren (piCo): Die mit Abstand häufigste Intervention gegen Osteoporose in der Schweiz, inkl. bei etablierter Osteoporose, ist leider immer noch die Supplementierung mit Calcium und Vitamin D.
- 4.- Outcomes (picO): sollten pro Patientengruppe je nach höchstem zur Verfügung stehendem Level of Evidence stratifiziert werden. BMD ist der allen Gruppen gemeinsame Endpunkt und kann für Bridging gebraucht werden.

- [See response to the letter below.](#)

#### 3. Commentary on the literature search

Wir verweisen auf unsere detaillierten Ausführungen im Begleitbrief, der diesem Fragebogen beiliegt. Die folgenden Stichworte dienen lediglich als Querverweis: Trotz nur summarischer Durchsicht der extrahierten Studien fällt auf, dass gewichtige Schweizer Studien zur Thematik des Rebounds fehlen. Die Validität der Recherche-Methodik wird hinterfragt.

- [See response to the letter below.](#)

#### Do you think certain studies are missing?

##### Yes / No

Wir verweisen auf unsere detaillierten Ausführungen im Begleitbrief, der diesem Fragebogen beiliegt. Die folgenden Stichworte dienen lediglich als Querverweis:

Auffallenderweise fehlen folgende Referenzen. Der Search wurde von uns weder rekonstruiert noch durchgeführt. Es fehlen wahrscheinlich noch andere.

Popp AW et al. *Calcif Tissue Int.* 2018 Jul;103(1):50-54. PMID: 29380013.

Popp AW et al. *Osteoporos Int.* 2016 May;27(5):1917-21. PMID: 26694598.

Lamy O et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Feb 1;102(2):354-358. PMID: 27732330.

Aubry-Rozier B et al. *Osteoporos Int.* 2016 May;27(5):1923-5. *Osteoporos Int.* 2016 May;27(5):1923-5. PMID: 26510845

- [See response to the letter below.](#)

#### **4. Comment on the analysis / synthesis**

Wir verweisen auf unsere detaillierten Ausführungen im Begleitbrief, der diesem Fragebogen beiliegt. Die folgenden Stichworte dienen lediglich als Querverweis:

Frakturen und BMD sind adäquate Endpunkte zur Validierung des Proof of Concepts bei postmenopausalen Frauen (i.e. Denosumab bewirkt eine Zunahme der BMD und eine Senkung des Frakturrisikos). Für alle anderen Patientengruppen (Männer, Aromatase-Hemmer, antigonadale Therapien) ist dann die BMD der adäquat und allein genügende primäre Endpunkt. Die Wirkung auf Frakturen kann von der Proof of Concept Studie abgeleitet werden. Wo es bereits publizierte Schweizer klinische und Kosteneffektivitätsstudien gibt, sollten diese berücksichtigt werden.

Die Durchführbarkeit einer Meta-Analyse (vs. nicht) ist für ein HTA nicht massgebend. Bestimmt und berücksichtigt werden muss der höchste Level of Evidence, welcher je nach Indikation unterschiedlich ausfallen kann.

- [See response to the letter below.](#)

#### **5. Feasibility HTA**

##### **Feasible / Partially feasible / Not feasible**

Wir verweisen auf unsere detaillierten Ausführungen im Begleitbrief, der diesem Fragebogen beiliegt. Die folgenden Stichworte dienen lediglich als Querverweis:

Das HTA ist nur teilweise durchführbar, insbesondere wegen der Datenlage zu den Rebounds. Es fehlen insbesondere dringend notwendige randomisierte kontrollierte Studien zu Diagnose / Therapie / Verlaufskontrolle bei PatientInnen mit Rebound nach Absetzen von Prolia, die unabdingbar sind, um in einem HTA Eingang zu finden.

Wir erwarten unter den derzeitigen Umständen, welche im Scoping Bericht auf 135 Seiten zusammengefasst sind, jedoch keine wesentlichen neuen Erkenntnissen für die Schweiz.

- [See response to the letter below.](#)

#### **Written Letter**

Gerne nehmen wir als OsteoSwiss, der grössten Patientenorganisation für PatientInnen mit Osteoporose in der Schweiz, im Rahmen der Vernehmlassung zum Scoping-Bericht über die Behandlung der Osteoporose mit Denosumab und des angedachten darauffolgenden Schweizer HTAs, wie folgt Stellung. Gemäss Ihrer Vorlage sind pro Kapitel maximal 1000 Zeichen (=70 bis 80 Wörter!) gewünscht. Bereits der Scoping-Bericht umfasst 135 Seiten und rund 180 Referenzen. Bei einem solch grossen Unterfangen wie diesem HTA und bei den zahlreichen Caveats, die wir identifiziert haben, ist es uns nicht möglich, diese Vorgabe einzuhalten. Sie finden unsere detaillierten Ausführungen in diesem Brief, welcher massgebend ist für unseren Beitrag. Der Form halber haben wir dennoch das Bewertungsformular mit Stichworten versehen, welche auf diesen Brief querverweisen.

## 1. Allgemeiner Kommentar zum Scoping-Bericht

Der Titel suggeriert, dass die geplante Analyse die Merkmale von Denosumab (Wirksamkeit, Sicherheit, Kosteneffektivität etc.) in der Osteoporose zu erfassen gedenkt. Dies steht im Konflikt mit der tatsächlichen, für uns unverständlichen, Absicht, die Analyse auf die postmenopausale Osteoporose zu limitieren. Nachdem weltweit bereits zahlreiche HTAs durchgeführt worden sind, besteht hier die Absicht, ein "Schweizer" HTA durchzuführen (im Wesentlichen ein «Copy-paste» der bereits publizierten Methodiken, mit Schweizer Kostenannahmen) unter Berücksichtigung des neu aufgekommenen Sicherheitsaspektes des Rebounds nach Absetzen von Denosumab. Wir weisen darauf hin, dass es zu diesen Rebounds und dem allfällig damit verbundenen erhöhten Frakturrisiko keine Inzidenz- und Prävalenzdaten gibt. Dies wird die Kostenallokation zu den Gesamtherapiekosten verunmöglichen. Zudem stehen viele (absolute Zahlen) wenn nicht die meisten (im Vergleich zur Anzahl behandelter Patienten pro Indikation) der publizierten Fälle von Frakturen nach Rebound in Zusammenhang mit dem Absetzen von Denosumab nach Beendigung einer Aromatase-Hemmer-Therapie (wie sie in der BAG Limitatio von Prolia® ohne unser Einverständnis verfügt wurde). Letztere werden gemäss unterbreitetem Scoping-Bericht aber gar nicht erfasst!

- *For clarification, all populations (i.e. postmenopausal women, men with osteoporosis and an increased risk of fracture, men with prostatic cancer on hormone ablation therapy and women with breast cancer on adjuvant aromatase inhibitor therapy) will be discussed in this evaluation. The lack of comparative evidence for men with osteoporosis and an increased risk of fracture and men with prostate cancer on hormone ablation therapy does not allow us to meta-analyse these populations, and results will therefore be summarized narratively.*
- *The comparative evidence on the rebound effect is scarce, hence why lower levels of evidence are considered for this outcome. As the rebound effect following Prolia discontinuation is a crucial policy issue, the use of lower level of evidence is justifiable. The risk of bias will be evaluated using appropriate tools such as ROBINS-I. Limitations in the evidence surrounding rebound, and the implications for the economic analysis, will be investigated in the HTA phase.*

## 2. Kommentar zu Forschungsfrage und PICO

### 2a) Patienten:

Die Patientenauswahl ist angelehnt an die in der Schweiz gültige Limitatio für Prolia® (Osteoporose bei postmenopausalen Frauen [Reduktion um mehr als 2,5 Standard-Abweichungen bei der Osteodensitometrie oder bei Fraktur]. Frauen mit Mammakarzinom unter adjuvanter Behandlung mit Aromatasehemmern und Männer mit Prostatakarzinom unter Hormonablation, wenn ein erhöhtes Frakturrisiko vorliegt. [Nach Abschluss der adjuvanten Behandlung mit Aromatasehemmern oder der Hormonablation ist auch die Behandlung mit Prolia zu beenden.]. Männer mit Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko [zur Erhöhung der Knochenmineraldichte]).

Indem eingangs die zu untersuchenden Patientengruppen auf diejenigen Subpopulationen limitiert werden, für welche Prolia kassenpflichtig ist, steht der Outcome bereits fest und das HTA erübrigt sich. Wir weisen darauf hin, dass zum Beispiel Aromatase-Hemmer bei Frauen oder Anti-Androgene bei Männern per se das Frakturrisiko erhöhen (im Sinne einer medikamentös induzierten frühen Menopause oder Andropause), so dass der Zusatz „wenn ein erhöhtes Risiko vorliegt“ unverständlich ist.

Aus unserer Sicht sind die zu untersuchenden Patientenpopulationen: postmenopausale Frauen mit Osteoporose, Männer mit Osteoporose, Frauen unter Behandlung mit Aromatase-Hemmern, Männer unter Hormonablation, ohne a priori Einschränkungen.

- *The intent of the HTA is not to limit the use of denosumab to these four populations but to assess its efficacy and safety in the populations that are current Prolia indications on the Swiss SL. While based on the evidence provided by an HTA, whether FOPH decides to reduce the use of Prolia to a second line treatment will depend on their committee.*
- *The mention of «if there is an increased risk» is defined verbatim from the Swiss SL.*
- *The four populations mentioned above will be covered by the HTA.*

## **2b) Interventionen:**

In den klinischen Studien war die Intervention Denosumab 60mg Q6M + Vitamin D + Calcium.

- *From what was evaluated, numerous studies continued vitamin D and calcium supplementation after the start of any given treatment. This is not specific to Prolia and is not necessarily the case in all trials, therefore indicating it in the PICO criteria may not be appropriate or relevant.*

## **2c) Komparatoren:**

Die mit Abstand häufigste Intervention gegen Osteoporose in der Schweiz, inkl. bei etablierter Osteoporose, ist leider immer noch die Supplementierung mit Calcium und Vitamin D. Bei Behandlungen mit Antiresorptiva müssen Wirkmechanismus-bedingt diese Supplemente mitverabreicht werden. Somit ist der adäquate Komparator Placebo + Calcium + Vitamin D. Dasselbe gilt für alle Antiresorptiva, also auch Bisphosphonate/SERMs, und ist bei weitem nicht kostenneutral.

- *See our response above in point 2b above.*

## **2d) Outcomes:**

Die Outcomes sollten nach höchstem Level der zur Verfügung stehenden Evidenz stratifiziert werden. Bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose sind es Frakturen, bei allen anderen Patientenpopulationen die mittels DXA gemessene Knochendichte (BMD). Wir erinnern daran, dass die BMD (idealerweise an 2 Messorten bestimmt = Hüfte und Wirbelsäule) der wichtigste einzelne Parameter zur Erfassung des Frakturrisikos ist, auf welchem sich entsprechend die operationelle Definition der Osteoporose der WHO stützt (T-Score  $\leq$  -2.5).

Wir bezweifeln, dass die Qualität der QoL-Daten zu den ausgewählten Präparaten sowohl in ihrer Granularität als auch in ihrer Qualität genügend sind, um diese als primären Endpunkt einzusetzen und empfehlen, diesbezüglich dem Endpunkt Knochendichte (BMD) gegenüber der QoL den Vorrang zu geben (siehe weitere Ausführung weiter unten in diesem Brief).

Unter den sekundären Endpunkten wird „Fracture risk“ angegeben. Wir nehmen an, dass es sich dabei um FRAX® handelt und weisen darauf hin, dass für die Schweiz ein landesspezifisches FRAX® entwickelt und validiert wurde. Wir bitten um Berücksichtigung von folgenden Schweizer Publikationen:

- *Lippuner K, Johansson H, Kanis JA, Rizzoli R. Remaining lifetime and absolute 10-year probabilities of osteoporotic fracture in Swiss men and women. Osteoporos Int.*

2009 Jul;20(7):1131-40. doi: 10.1007/s00198-008-0779-8. Epub 2008 Oct 31. PMID: 18974918.

- Lippuner K, Johansson H, Kanis JA, Rizzoli R. FRAX assessment of osteoporotic fracture probability in Switzerland. *Osteoporos Int.* 2010 Mar;21(3):381-9. doi: 10.1007/s00198-009-0975-1. Epub 2009 Jun 11. PMID: 19517155.
- Lippuner K, Johansson H, Borgström F, Kanis JA, Rizzoli R. Cost-effective intervention thresholds against osteoporotic fractures based on FRAX® in Switzerland. *Osteoporos Int.* 2012 Nov;23(11):2579-89. doi: 10.1007/s00198-011-1869-6. Epub 2012 Jan 6. PMID: 2222755.
- Schweizer FRAX Online-Rechner:  
<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=de>

Die Forschungsfragen sollen unter Berücksichtigung aller obigen Kommentare auf alle von Swissmedic für Denosumab registrierten Indikationen ausgeweitet werden.

- *The specific Swiss adaptation of FRAX is included in the scoping report. The additional citations will be considered for referencing this modification in the HTA.*
- *The proposed patient indications are based on the indications for Prolia listed on the Spezialitätenliste.*
- *HTA reports prioritise reporting patient-relevant outcomes (i.e. outcomes that directly measure a patient's symptoms) over surrogate outcomes (i.e. outcomes that are related to, but do not directly impact, a patient's symptoms). Health related quality of life (HRQoL) is a clinical endpoint that is routinely used to measure the impact of osteoporosis on patients as well as the effectiveness of various treatments, while BMD and fracture risk are surrogate outcomes used as substitutes for clinical endpoints such as fractures and HRQoL. Therefore, in all population groups the effectiveness outcomes will remain as-is. Both types of outcomes are considered in the evaluation, the relative importance or ranking of these outcomes is ultimately of little consequence.*

### 3. Kommentar zur Literatursuche

Die Literatursuche beinhaltet alle adäquaten Patientenpopulationen. Wir haben wegen der extrem kurzen Frist, die für die Vernehmlassung gesetzt wurde, die Resultate des Searches nur summarisch geprüft. Etwas erstaunlich nach einer solch extensiven Recherche ist, dass einige gewichtige Publikationen aus der Schweiz keine Nennung finden. Wir empfehlen eine Revision der search terms in allen Algorithmen und bitten um adäquate Evaluation und Berücksichtigung.

- *See specific answers below.*

#### Fehlen Ihrer Ansicht nach bestimmte Studien?

Ja

#### Wenn ja, welche?

Auffallenderweise fehlen folgende Referenzen. Der Search wurde von uns weder rekonstruiert noch durchgeführt. Es fehlen wahrscheinlich noch weitere.

- Popp AW, Varathan N, Buffat H, Senn C, Perrelet R, Lippuner K. Bone Mineral Density Changes After 1 Year of Denosumab Discontinuation in Postmenopausal Women with Long-Term Denosumab Treatment for Osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2018 Jul;103(1):50-54. doi: 10.1007/s00223-018-0394-4. Epub 2018 Jan 29. PMID: 29380013.
- Popp AW, Zysset PK, Lippuner K. Rebound-associated vertebral fractures after discontinuation of denosumab-from clinic and biomechanics. *Osteoporos Int.* 2016

May;27(5):1917-21. doi: 10.1007/s00198-015-3458-6. Epub 2015 Dec 22. PMID: 26694598.

- Lamy O, Gonzalez-Rodriguez E, Stoll D, Hans D, Aubry-Rozier B. Severe Rebound-Associated Vertebral Fractures After Denosumab Discontinuation: 9 Clinical Cases Report. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Feb 1;102(2):354-358. doi: 10.1210/jc.2016-3170. PMID: 27732330.
- Aubry-Rozier B, Gonzalez-Rodriguez E, Stoll D, Lamy O. Severe spontaneous vertebral fractures after denosumab discontinuation: three case reports. *Osteoporos Int.* 2016 May;27(5):1923-5. doi: 10.1007/s00198-015-3380-y. Epub 2015 Oct 28. PMID: 26510845.

Wir empfehlen eine Revision der search terms in allen Algorithmen und bitten um adäquate Evaluation und Berücksichtigung.

- 3 of the 4 studies suggested do not meet the minimum standards for evidence defined in the study inclusion criteria. Case reports are not considered to be valid forms of evidence.
- The fourth study (i.e. Popp et al. 2018) is already included in Table 8-3 (p44) under the FREEDOM extension trial on the impact of denosumab discontinuation.

#### 4. Kommentar zur Analyse / Synthese (max. 1000 Zeichen)

Es ist beunruhigend zu lesen, dass nachdem i) 7937 Publikationen auf Basis der Titel und Abstracts gescreent wurden; ii) der Fokus des HTAs auf die Schweiz gelegt werden soll; iii) das Interesse auf die postmenopausale Osteoporose a priori limitiert wurde; und iv) eigentlich nur der Effekt des Rebounds auf die Kosteneffektivität interessiert, wesentliche Schweizer Beiträge zu dieser Thematik NICHT erkannt wurden.

- As mentioned above, Swiss studies with the appropriate level of evidence (i.e. RCTs for effectiveness and general safety outcomes and RCTs and non-RCTs for discontinuation) are already included in the evaluation (i.e. Popp et al. 2018, Table 8-3, p44).
- The assessment is also not limited to post-menopausal women. A narrative summary of the evidence will be conducted for all populations and domains where there is scarce evidence. Meta-analyses can only technically be conducted with a minimum of two RCTs, assuming these RCTs evaluated the same population, intervention, comparator and outcomes. The evidence collected for the current assessment is sufficient to meta-analyse the effectiveness and safety of Prolia for the treatment of osteoporosis in post-menopausal women, and women with breast cancer on AIIT.

Es ist zudem etwas verstörend, festzustellen, dass obwohl der Rebound nach Absetzen von Denosumab insbesondere bei Frauen unter Aromatase-Hemmer dokumentiert wurde, just diese von der Analyse ausgeschlossen werden. Schliesslich ist der Fokus auf Fraktur-Endpunktstudien verwirrend, weil ja diese Studien ursprünglich nur als „Proof of Concept“ betrachtet wurden und der eigentliche Endpunkt, welcher immer (oder fast immer) in allen Studien erhoben wurde die Knochendichte (BMD) ist. Zur Verdeutlichung: von einem Medikament, welches in einer grossen Frakturerndpunktstudie hat zeigen können, dass es die BMD erhöht und das Frakturrisiko senkt, sollte (und kann) nicht erwartet werden, dass für alle Patientensubpopulationen (z.B. bei Männern) der Nachweis der Frakturrisikosenkung einzeln erbracht werden muss. Erfreulicher- und ausnahmsweise wurde mit Denosumab der Nachweis der Senkung des klinischen Frakturrisikos bei Brustkrebspatientinnen unter Therapie mit Aromatase-Hemmern sogar erbracht (Gnant et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*

2015;386(9992):433-43), was den Ausschluss dieser Indikation im angedachten HTA anhand der von den Autoren selbst gewählten „Spielregeln“ noch unverständlicher macht.

- *The Grant paper mentioned is included in present scoping report (in the text several times, Table 8-1, p41). When a minimum of two RCTs that evaluated the same research question are present, a meta-analysis will be conducted in addition to a narrative summary.*

Zusammenfassend wäre es medizinisch, ökonomisch und ethisch nicht vertretbar, bei allen Indikationen Frakturendpointstudien durchzuführen. Sodann ist der klinisch relevante Endpunkt, welcher die beste Annäherung an die Frakturrisikosenkung bietet, die BMD und diese wurde für Denosumab so breit erhoben, i.e. in fast allen klinischen Studien, dass die zu erwartende Frakturrisikosenkung für alle Subpopulationen abgeleitet werden kann. Diese meine Meinung wird durch weitere namhafte internationale Experten und Fachgesellschaften ausdrücklich gestützt (Silverman et al. Recommendations for the clinical evaluation of agents for treatment of osteoporosis: consensus of an expert panel representing the American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR), the International Society for Clinical Densitometry (ISCD), and the National Osteoporosis Foundation (NOF). J Bone Miner Res 2008;23(1):159-165). Das HTA sollte in allen Indikationen anhand der BMD-Werte durchgeführt werden und wo nötig die Annahmen zur Frakturrisikosenkung von den gemeinsam betrachteten BMD- und Frakturstudien für alle Subpopulationen abgeleitet werden.

- *BMD and fracture are included as relevant outcomes in the pre-defined PICO. These outcomes will be evaluated in the HTA, per the availability of evidence.*

Ob eine Meta-Analyse durchgeführt werden kann (insbesondere in Abhängigkeit der Anzahl Studien, die eingeschlossen werden könnten) ist im Rahmen eines HTAs unerheblich. Ein HTA ist keine Meta-Analyse, sondern eine Beurteilung des höchsten bekannten Levels of Evidence. Für alle Patientenpopulationen (Männer etc.) ausserhalb der postmenopausalen Frauen, die aus statistischen Überlegungen nicht meta-analysiert werden können, sind sodann im Rahmen eines HTAs alle indikationsspezifischen RCTs mit Denosumab massgebend und gesundheitsökonomisch zu bewerten. Falls sinnvoll durchführbar, sollten die Meta-Analysen sich auch unbedingt auf den immer gemeinsamen Endpunkt abstützen, nämlich die BMD als primäre Outcome-Variable.

- *Agreed. The scoping report did specify that the analysis will not be limited to a meta-analysis and would include all populations described in the PICO criteria. See comments above. All populations and available outcomes will be addressed in the HTA document.*

## **5. Durchführbarkeit HTA**

Wie schätzen Sie aufgrund des Scoping-Berichts die Durchführbarkeit eines Full-HTA ein?

Teilweise durchführbar

### **Begründung:**

Wir denken, dass ein HTA grundsätzlich immer durchführbar ist. Die Frage ist eher, was von den Resultaten zu erwarten ist. Mit den heutigen Zielsetzungen (im Wesentlichen: Frakturen, Rebound) und in der zu engen Patientenpopulation der postmenopausalen Frauen in der Schweiz, erwarten wir leider nur sehr bescheidene neue Erkenntnisse im Vergleich zu den bereits publizierten zahlreichen HTAs. Ganz im Gegensatz zum derzeit geplanten Approach

sollten die mit diesem HTA verbundenen Mittel darauf zielen, den Schweizer PatientInnen einen besseren und breiteren Zugang zu Denosumab als in den anderen Ländern zu erlauben.

Die für dieses HTA investierten Mittel wären für das Schweizer Gesundheitssystem gewinnbringender alloziert, wenn sie zur Förderung einer grossangelegten klinischen Studie eingesetzt würden, welche sich mit der frühen Identifizierung und Therapie der Patienten befasst, die nach Absetzen von Prolia einen Rebound erfahren. Auch hier verweisen wir auf internationale Empfehlungen (Boonen et al. Postmenopausal Osteoporosis Treatment With Antiresorptives: Effects of Discontinuation or Long-Term Continuation on Bone Turnover and Fracture Risk—A Perspective *J Bone Miner Res* 2012;27(5):963-974). Nach ersten „Gehversuchen“ am Patienten mit Zoledronat, wie zum Beispiel der einarmigen Studie mit Zoledronat von Everts-Graber et al. (*A Single Infusion of Zoledronate in Postmenopausal Women Following Denosumab Discontinuation Results in Partial Conservation of Bone Mass Gains J Bone Miner Res* . 2020 Jul;35(7):1207-1215) sind randomisierte kontrollierte Studien dringend von Nöten. Die Wirkungen von und das Therapieschema mit Zoledronat bei PatientInnen mit Rebound nach Absetzen von Denosumab sollten unbedingt besser untersucht und charakterisiert werden, nicht zuletzt mit dem Ziel der klinischen Umsetzbarkeit, bevor die klinische und ökonomische Relevanz eines solchen Rebounds wirklich beurteilt werden kann und z.B. im Rahmen eines HTAs Eingang findet.

Wir bedanken uns für die Möglichkeit zur Vernehmlassung.

- *The management of a potential rebound effect after Prolia discontinuation is not in the scope of this HTA. The aim of the HTA is to quantify the safety risks associated with denosumab to inform any potential changes (or not) to the indications for denosumab on the SL. An evaluation of different medications following denosumab discontinuation will not contribute to this policy decision.*