



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

**DCI: ROMOSUZUMABUM**

***INDICAȚIE: tratamentul osteoporozei severe la femeile aflate în perioada de post-menopauză cu risc crescut de fracturi***

**Data depunerii dosarului**

**21.09.2022**

**Numărul dosarului**

**13601**

**PUNCTAJ: 65**





## 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: ROMOSUZUMABUM

1.2. DC: EVENITY 105 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

1.3 Cod ATC: M05BX06

1.4 Data eliberării APP: 9 decembrie 2019

1.5. Deținătorul de APP: UCB PHARMA S.A. - Belgia

1.6. Tip DCI: DCI nouă

1.7. Forma farmaceutică, concentrație, calea de administrare, mărimea ambalajului:

<b>Forma farmaceutică</b>	Soluție injectabilă (injecție)
<b>Concentrație</b>	Fiecare seringă preumplută conține romosozumab 105 mg în 1,17 ml de soluție (90 mg/ml)
<b>Calea de administrare</b>	Administrare subcutanată
<b>Mărimea ambalajului</b>	Ambalaj cu 2 seringi preumplute; fiecare seringă conține 1,17 ml soluție

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 443/2022 actualizat:

<b>Mărimea ambalajului</b>	Ambalaj cu 2 seringi preumplute; fiecare seringă conține 1,17 ml soluție
<b>Concentrație</b>	90 mg/ml
<b>Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj</b>	2.304,09 lei
<b>Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică</b>	1152,045 lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică :

EVENITY este indicat pentru tratamentul osteoporozei severe la femeile aflate în perioada de postmenopauză cu risc crescut de fracturi.

Doze și mod de administrare

Doza recomandată este de 210 mg de romosozumab (administrată sub formă de două injecții subcutanate de câte 105 mg fiecare) o dată pe lună, timp de 12 luni.

Pacientele trebuie să primească suplimente de calciu și vitamina D în mod corespunzător înaintea și în timpul tratamentului.

După finalizarea tratamentului cu romosozumab, se recomandă tranziția la un tratament anti-tiresorbtiv în scopul prelungirii beneficiului obținut cu romosozumab după perioada de 12 luni.

Doze omise



Dacă se omite doza de romosozumab, administrați-o cât de curând posibil. După aceea, următoarea doză de romosozumab trebuie să nu fie administrată mai devreme de o lună după ultima doză.

#### Mod de administrare

Administrare subcutanată: Pentru a administra doza de 210 mg, trebuie administrate 2 injecții subcutanate de romosozumab în abdomen, coapsă sau partea superioară a brațului. A doua injecție trebuie administrată imediat după prima, însă într-un alt loc de injectare.

#### **Grupe speciale de pacienți**

##### ***Vârstnici (≥65 de ani)***

*Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.*

##### ***Insuficiență hepatică***

*Nu au fost efectuate studii clinice care să evalueze efectul insuficienței hepatice.*

##### ***Insuficiență renală***

*Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală. Calciul seric trebuie monitorizat la pacienții cu insuficiență renală severă sau la cele cărora li se efectuează dializă*

##### ***Copii și adolescenți***

*Siguranța și eficacitatea romosozumabului la pacienții copii și adolescenți (cu vârsta < 18 ani) nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.*

#### **Precizare DETM**

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, SC Amogen România SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI Romosozumabum și DC EVENITY 105 mg soluție injectabilă în seringă preumplută, pentru indicația terapeutică „*EVENITY este indicat pentru tratamentul osteoporozei severe la femeile aflate în perioada de post-menopauză cu risc crescut de fracturi*”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 4, respectiv : „*Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi*”.

#### **EFICACITATE ȘI SIGURANȚĂ CLINICĂ ROMOSUZUMABUM (EVENITY)**

Deținătorul autorizației de introducere pe piață a depus la dosar dovada derulării pe teritoriul României a 2 studii clinice:

➤ Studiul clinic “*A Multicenter, International, Randomized, Double-blind, Placebo controlled, Parallel-group Study to Assess the Efficacy and Safety of AMG 785 Treatment in Postmenopausal Women With Osteoporosis*”, Protocol nr. 20070337, Nr. EudraCT 2011-001456-11, conform autorizației ANMDMR nr. 21739E/16.03.2011.

Studiul s-a desfășurat în 6 centre din țară: Spitalul Clinic Județean de Urgență Timișoara, Spitalul Clinic Colentina, Spitalul Clinic “Sf. Maria” București, Institutul Național de Recuperare, Medicină Fizică și Balneoclimatologie București, Cabinet Medical Medicină Internă Dr. Triff Carina Timișoara și Spitalul Clinic de Urgență „Sfântul Pantelimon” București.



➤ Studiul clinic "A Multicenter, International, Randomized, Double-blind, Alendronate-controlled Study to determine the Efficacy and Safety of AMG 785 in the Treatment of Postmenopausal Women With Osteoporosis", Protocol nr. 20110142, Nr. EudraCT 2011-003142-41, conform autorizației ANM n. 22435E/02.04.2013.

Studiul s-a desfășurat în 7 centre din țară: Institutul Național de Endocrinologie, C.I. Parhon" București, Spitalul Clinic Colentina București, Spitalul Clinic "Sf. Maria" București, Medilab SRL Târgu Mureș, Ecomed SRL Oradea, Spitalul Municipal Ploiești și Policlinica CCBR SRL București.

Eficacitatea și siguranța romosozumab a fost evaluată în cadrul a două studii-pivot, un studiu controlat cu alendronat (ARCH) și un studiu controlat cu placebo (FRAME).

#### Studiul 20110142 (ARCH)

Eficacitatea și siguranța romosozumab în tratamentul osteoporozei la femeile aflate în perioada de postmenopauză au fost evaluate în cadrul unui studiu de superioritate dublu-orb, multicentric, multinațional, randomizat, controlat cu alendronat la 4093 femei aflate în perioada de post-menopauză cu vârste cuprinse între 55 și 90 ani (vârsta medie de 74,3 ani) cu fracturi de fragilitate anterioare.

Femeile înrolate au avut fie un scor T al DMO (densitate minerală osoasă) la șoldul total sau colului femural  $\leq -2,50$  și cel puțin o fractură vertebrală moderată sau severă; sau cel puțin 2 fracturi vertebrale ușoare; sau un scor T al DMO la șoldul total sau colul femural  $\leq -2,00$  și fie cel puțin 2 fracturi vertebrale moderate sau severe; sau o fractură de femur proximal care s-a produs într-o perioadă de 3 până la 24 luni anterior randomizării.

Scorurile T ale DMO medii inițiale pentru coloana lombară, șoldul total și colul femural au fost de -2,96, -2,80 și respectiv -2,90, 96,1% din femei au avut o fractură vertebrală la momentul inițial și 99,0% din femei au avut o fractură osteoporotică anterioară. Femeile au fost randomizate (1:1) pentru a li se administra fie injecții subcutanate lunare cu romosozumab, fie alendronat săptămânal pe cale orală în regim orb timp de 12 luni. După încheierea perioadei de studiu de 12 luni în regim dublu-orb, femeile din ambele grupe au trecut la administrarea de alendronat, menținându-se în continuare regimul orb față de tratamentul inițial. Analiza primară a fost efectuată în momentul în care toate femeile au finalizat vizita de studiu din luna 24 și evenimentele clinice de fracturi au fost confirmate în cazul a cel puțin 330 femei și au avut loc după o perioadă de urmărire mediană de aproximativ 33 luni de participare la studiu. Femeile au primit suplimente de calciu și vitamina D zilnic.

Criteriile finale de evaluare a eficacității au fost incidența fracturilor vertebrale noi până la luna 24 și incidența fracturilor clinice (fractură nevertebrală și fractură vertebrală clinică) la analiza primară.

Efectul asupra noilor fracturi vertebrale, clinice, nevertebrale, de șold și a fracturilor osteoporotice majore: romosozumabul a redus incidența fracturilor vertebrale noi până la luna 24 (valoarea p ajustată  $< 0,001$ ) precum și incidența fracturilor nevertebrale în cadrul analizei primare (valoarea p ajustată = 0,040) comparativ cu tratamentul cu alendronat în monoterapie.

Tabelul 1. Efectul romosozumabului asupra incidenței și riscului de noi fracturi vertebrale, clinice, nevertebrale, de șold și de fracturi osteoporotice majore la femeile cu osteoporoză aflate în perioada de post-menopauză

	Proporția femeilor cu fracturi		Reducerea riscului absolut (%) (ÎÎ95% (incidență cumulativă))	Reducerea riscului relativ (%) (ÎÎ95%)
	Alendronat/ Alendronat (%)	Romosozumab/ Alendronat (%)		
<b>Vertebrală nouă</b>				
Până în luna 12	85/1703 (5,0)	55/1696 (3,2)	1,84 (0,51, 3,17)	36 (11, 54)
Până în luna 24 <sup>a</sup>	147/1834 (8,0)	74/1825 (4,1)	4,03 (2,50, 5,57)	50 (34, 62)
<b>Clinică<sup>b</sup></b>				
Până în luna 12	110/2047 (5,4)	79/2046 (3,9)	1,8 (0,5; 3,1)	28 (4, 46)
Analiza primară (perioada de urmărire mediană de aprox. 33 luni)	266/2047 (13,0)	198/2046 (9,7)	NA <sup>c</sup>	27 (12, 39)
<b>Nevertebrală</b>				
Până în luna 12	95/2047 (4,6)	70/2046 (3,4)	1.4 (0,1, 2,6)	26 (-1, 46)
Analiza primară (perioada de urmărire mediană de aprox. 33 luni)	217/2047 (10,6)	178/2046 (8,7)	NA <sup>c</sup>	19 (1, 34)
<b>Șold</b>				
Până în luna 12	22/2047 (1,1)	14/2046 (0,7)	0.3 (-0,3, 0,9)	36 (-26, 67)
Analiza primară (perioada de urmărire mediană de aprox. 33 luni)	66/2047 (3,2)	41/2046 (2,0)	NA <sup>c</sup>	38 (8, 58)
<b>Osteoporotică majoră<sup>d</sup></b>				
Până în luna 12	85/2047 (4,2)	61/2046 (3,0)	1,4 (0,3; 2,5)	28 (-1, 48)
Analiza primară (perioada de urmărire mediană de aprox. 33 luni)	209/2047 (10,2)	146/2046 (7,1)	NA <sup>c</sup>	32 (16, 45)

<sup>a</sup> Reducerea riscului absolut și reducerea riscului relativ pe baza metodei Mantel-Haenszel ajustată pentru stratificarea pe vârstă, scor T al DMO șold total la măsurătoarea inițială ( $\leq -2,5$ ,  $> -2,5$ ) și prezența unei fracturi vertebrale severe la momentul inițial. Comparațiile între tratamente se bazează pe modelul de regresie logistică ajustat.

<sup>b</sup> Fracturile clinice includ toate fracturile simptomatice, inclusiv fracturile nevertebrale și fracturile vertebrale dureroase. Comparațiile între tratamente se bazează pe modelul Cox cu risc proporțional.

<sup>c</sup> NA: Nu este disponibil, întrucât subiecții au prezentat expuneri variabile la analiza primară.

<sup>d</sup> Fracturile osteoporotice majore includ fracturile de șold, de antebraț, de umăr și vertebrale clinice.



În urma unei perioade de 12 luni de tratament, romosozumabul a crescut DMO la nivelul coloanei lombare față de momentul inițial la 98% din femeile aflate în perioada de post-menopauză.

Diferența semnificativă în ceea ce privește DMO obținută în primele 12 luni a fost menținută până la luna 36 după tranziția/continuarea la/cu alendronat. Diferențele între tratamente au început să se observe la 6 luni în cazul coloanei lombare, șoldului total și colului femural.

Tabelul 2. Modificarea procentuală medie a DMO de la momentul inițial până la luna 12 și luna 24 în cazul femeilor cu osteoporoză aflate în perioada de post-menopauză

	<b>Alendronat/alendronat - Medie (ÎÎ 95%) N = 2047<sup>a</sup></b>	<b>Romosozumab/alendronat - Medie (ÎÎ 95%) N = 2046<sup>a</sup></b>	<b>Diferența de tratament de la alendronat la alendronat</b>
<b>La luna 12</b>			
Coloană lombară	5,0 (4,8, 5,2)	12,4 (12,1, 12,7)	7,4 <sup>b</sup> (7,0, 7,8)
Șold total	2,9 (2,7, 3,1)	5,8 (5,6, 6,1)	2,9 <sup>b</sup> (2,7, 3,2)
Col femural	2,0 (1,8, 2,2)	4,9 (4,6, 5,1)	2,8 <sup>b</sup> (2,5, 3,2)
<b>La luna 24</b>			
Coloană lombară	7,2 (6,9, 7,5)	14,0 (13,6, 14,4)	6,8 <sup>b</sup> (6,4, 7,3)
Șold total	3,5 (3,3, 3,7)	6,7 (6,4, 6,9)	3,2 <sup>b</sup> (2,9, 3,6)
Col femural	2,5 (2,3, 2,8)	5,7 (5,4, 6,0)	3,2 <sup>b</sup> (2,8, 3,5)

Media și intervalele de încredere se bazează pe pacientele pentru care sunt disponibile date. Pe baza modelului ANCOVA: valorile lipsă ale DMO inițială și modificării procentuale a DMO față de valoarea inițială la luna 12 și luna 24 au fost calculate cu ajutorul unui calcul cu tipar bazat pe control.

<sup>a</sup> Numărul femeilor randomizate

<sup>b</sup> Valoarea  $p < 0,001$

#### Studiul 20070337 (FRAME)

Eficacitatea și siguranța romosozumabului în tratamentul osteoporozei în perioada post-menopauză au fost evaluate în cadrul unui studiu dublu-orb, multicentric, multinațional, randomizat, controlat cu placebo, pe grupuri paralele, la 7.180 femei aflate în perioada de post-menopauză, cu vârste cuprinse în 55 și 90 ani (vârsta medie de 70,9 ani). 40,8% dintre femeile înrolate aveau osteoporoză cu o fractură anterioară la intrarea în studiu.

Criteriile finale coprimare de evaluare a eficacității au fost incidența noilor fracturi vertebrale până în luna 12 și până în luna 24.

Romosozumabul a redus incidența noilor fracturi vertebrale până la luna 12 (reducerea absolută a riscului: 1,3% [ÎÎ 95%: 0,79; 1,80], reducerea relativă a riscului: 73% [ÎÎ 95%: 53; 84], valoarea  $p$  ajustată  $< 0,001$ ) și după trecerea la denosumab până la luna 24 (reducerea absolută a riscului: 1,89% [ÎÎ 95%: 1,30; 2,49], reducerea relativă a riscului: 75% [ÎÎ 95%: 60, 84], valoarea  $p$  ajustată  $< 0,001$ ).

### Studiul 20080289 (STRUCTURE)

Siguranța și eficacitatea romosozumabului la femeile cu osteoporoză severă aflate în perioada de post-menopauză care au trecut de la tratamentul cu bifosonați (92,7% din grupul cu teriparatid și 88,1% din grupul cu romosozumab au folosit anterior alendronat pe perioada ultimilor 3 ani) au fost evaluate în cadrul unui studiu multicentric, randomizat, în regim deschis, pe 436 femei aflate în perioada de post-menopauză, cu vârste cuprinse între 56 și 90 ani (vârsta medie de 71,5 ani), comparativ cu teriparatid.

Variabila primară de eficacitate a fost modificarea procentuală a DMO de șold total față de valoarea inițială, la luna 12. Romosozumabul a determinat creșterea semnificativă a DMO la nivelul șoldului total față de teriparatid la luna 12 (diferența medie între tratamente față de teriparatid: 3,4% [Î 95%: 2,8; 4,0], valoarea  $p < 0,0001$ ). Studiul nu a avut intenția să estimeze efectul asupra fracturilor, însă s-au înregistrat șapte fracturi în brațul cu romosozumab și nouă fracturi în brațul cu teriparatid al studiului.

## **2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE**

### **2.1. ETM BAZATĂ PE ESTIMAREA BENEFICIULUI TERAPEUTIC (SMR) - HAS (*Haute Autorité de Santé*)**

Comisia de Transparență, prin avizul aprobat la data de 10 martie 2021, consideră că **beneficiul real** al terapiei adiționale cu medicamentul cu DCI Romosozumabum și DC Evenity 105 mg soluție injectabilă în seringă preumplută este:

- **important** numai la femeile în postmenopauză cu vârsta  $< 75$  ani cu osteoporoză severă, cu un istoric de cel puțin 1 fractură severă și în absența antecedentelor de boală coronariană (inclusiv revascularizări și spitalizare pentru angină instabilă).
- **insuficient** pentru celelalte situații, unde se pot folosi alternativele disponibile.

### **2.2. ETM BAZATĂ PE COST-EFICACITATE**

#### **2.2.1. NICE - National Institute for Health and Care Excellence**

Conform ghidului de evaluare publicat la data de 25 mai 2022, medicamentul cu DCI Romosozumabum reprezintă o opțiune de tratament a osteoporozei severe pentru pacientele post-menopauză care prezintă risc crescut de fractură, doar dacă:

- pacientele au avut o fractură osteoporotică majoră (fractură vertebrală sau de șold, antebraț sau humerus) în ultimele 24 de luni (deci asociază un risc iminent pentru o nouă fractură) și
- compania furnizează romosozumab conform acordului comercial.



### 2.2.2. SMC - Scottish Medical Consortium

Conform raportului publicat pe 9 noiembrie 2020, în Scoția, tratamentul cu Romosozumabum poate fi folosit pentru a trata pacientele cu osteoporoză severă, doar dacă au prezentat o fractură osteoporotică și au risc de a dezvolta o nouă fractură în următorii 2 ani.

### 2.2.3. IQWIG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen G-BA - der Gemeinsame Bundesausschuss

**IQWIG:** Concluzia addendum-ului din data de 14 august 2020 la raportul de evaluare A20-24 este următoarea: **beneficul suplimentar** al terapiei cu romosozumabum pentru tratamentul femeilor aflate în post-menopauză cu osteoporoză manifestă și un risc semnificativ crescut de fractură, **este minor**, în raport cu terapia comparativă adecvată: acid alendronic sau acid risedronic sau acid zoledronic sau denosumab sau teriparatid.

**G-BA:** Decizia G-BA adoptată în data de 3 septembrie 2020 referitoare la beneficul suplimentar al terapiei cu romosozumabum este următoarea:

- Femei aflate în postmenopauză cu osteoporoză manifestă și un risc semnificativ crescut de fracturi.

Terapia de comparație adecvată: acid alendronic sau acid risedronic sau acid zoledronic sau denosumab sau teriparatidă.

Amploarea și probabilitatea beneficiului suplimentar al romosozumab urmat de terapia cu acid alendronic vs. acid alendronic: sugestie de **beneficiu suplimentar minor**.

## 3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Amgen România SRL a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI *Romosozumabum* este rambursat, pentru indicația de la punctul 1.9, în **9** state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie, după cum urmează: Belgia, Danemarca, Germania, Italia, Luxemburg, Spania, Suedia și Țările de Jos.

## 4. COSTURILE TERAPIEI

Conform OMS 1353/2020, ce modifică și completează OMS 861/2014, Anexa nr.1, art.1, lit.c):

"c) **comparator** - un medicament aferent unei **DCI care se află în Lista** cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, care are **aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași**





**segment populațional sau aceuiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat, după caz. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost-volum- rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată;**

Conform Metodologiei la ordin, Etapa A, punctul 23:

**“Costul terapiei - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceuiași segment populațional ca medicamentul evaluat, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici.”**

Pentru calculul costurilor terapiei, solicitantul a ales ca și **comparator** medicamentul cu DCI TERIPARATIDUM și DC FORSTEO 20 micrograme/80 microlitri soluție injectabilă in stilou injector (pen) preumplut - medicament inovator și biosimilarele cu DC Movymia 20 micrograme/80 microlitri soluție injectabilă, respectiv Terrosa 20 micrograme/80 microlitri soluție injectabilă.

Conform H.G. nr. 720/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 29.12.2022, DCI Teriparatidum este încadrat la poziția 14 în sublista C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%”, Secțiunea C1 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință”, subsecțiunea „G22: Boli endocrine și metabolice” și este adnotat cu „\*\*” aferent terapiilor cu DCI-uri care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății.



Protocolul terapeutic aferent medicamentului cu DCI Teriparatidum prevăzut în O.M.S. nr. 564/499/2021 actualizat în 20.12.2022 este următorul:

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 99 cod (H05AA02): DCI TERIPARATIDUM**

**„I. Criterii de includere în tratamentul cu Teriparatidum**

Tratamentul cu Teriparatidum poate fi inițiat și menținut pe o perioadă de maxim 24 de luni la femei în postmenopauză sau bărbați peste 50 de ani care se încadrează în una din următoarele situații:

1. Pacienții cu **risc foarte crescut** de fractură, conform stratificării actuale a acestui risc, metoda actuală de selectare a pacienților pentru intervenția terapeutică - (vezi și Protocol terapeutic corespunzător - Osteoporoza). Aceștia prezintă cel puțin una din următoarele:

- fractură de fragilitate în ultimele 12 luni
- fracturi multiple osteoporotice
- fracturi de fragilitate la cel puțin 12 luni de la inițierea unui tratament antiresorbțiv antiosteoporotic
- fracturi de fragilitate în timp ce primesc medicamente care cauzează leziuni scheletice, cum ar fi corticosteroizii pe termen lung
- scor T mai mic sau egal cu -3 DS (la nivelul coloanei lombare, sold total sau colul femural; treimea distală a radiusului poate fi luată în calcul în cazuri selectate, când evaluarea densitometrică a regiunilor menționate nu este posibilă sau este alterată major)
- probabilitate **foarte mare** de fractură în urma evaluării prin FRAX® (instrument de evaluare a riscului de fractură accesat pe <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=ro> sau [https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/charts/Chart\\_RO\\_ost\\_wom\\_bmd.pdf](https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/charts/Chart_RO_ost_wom_bmd.pdf)).

Pentru România stratificarea riscului de fractură calculat prin FRAX conform ghidului european este redat în anexa 1.

2. Pacienții cu **risc crescut** de fractură, care au primit tratament cu BP, în condițiile lipsei de răspuns la tratament antiresorbțiv.

2.1. Riscul crescut de fractură se definește conform stratificării actuale a acestui risc, metoda actuală de selectare a pacienților pentru intervenția terapeutică (vezi și Protocol terapeutic corespunzător - Osteoporoza) la pacienții care au oricare din următoarele:

- fractură de fragilitate în antecedente
  - scor T mai mic sau egal cu -2,5 DS
  - scor T între -1 și -2,5 DS și probabilitate **mare** de fractură prin calcularea FRAX-ului (vezi anexa 1)
- 2.2. Lipsa de răspuns la tratamentul antiresorbțiv este definită ca pierderea de masă osoasă de cel puțin 5% la coloana vertebrală lombară și respectiv 4% la nivelul colului femural documentată prin evaluări **seriate** DXA\*) ale densității minerale osoase (pierderi mai mari decât LSC - least significant changes - modificările minime semnificative pe situsurile scheletale respective)

\*) Examenul DXA trebuie efectuat la același aparat, la interval de un an.

3. Pacienții cu **risc crescut** de fractură la care tratamentul antiresorbțiv este contraindicat sau necesită a fi întrerupt datorită reacțiilor adverse. Pentru definiția riscului crescut de fractură vezi punctul 2.

## Anexa Nr. 1

Categoria de vârstă (ani)	PROBABILITATE CRESCUTĂ DE FRACTURĂ BAZATĂ PE FRAX (riscul calculat pentru fractura majoră osteoporotică este mai mare sau egal cu valoarea categoriei de vârstă)	PROBABILITATE FOARTE CRESCUTĂ DE FRACTURĂ BAZATĂ PE FRAX riscul calculat pentru fractura majoră osteoporotică este mai mare sau egal cu valoarea categoriei de vârstă)
50 - 54	5,8	7
55 - 60	7,1	8,5
60 - 64	8,7	10,5
65 - 69	10	12
70 - 74	12	14,4
75 - 79	13	15,6
80 - 84	14	16,8
peste 85	12	14,4

### II. Criterii de excludere din tratamentul cu Teriparatidum

- Pacienți tratați cu Teriparatidum pe durata de 24 luni; se utilizează o singură dată în viață.
- Lipsa de răspuns la tratamentul cu Teriparatidum definită prin:
  - apariția unei fracturi de fragilitate după minim 12 luni de la inițierea tratamentului;
  - pierderea de masă osoasă de cel puțin 5% la coloana vertebrală lombară și respectiv 4% la nivelul colului femural documentată prin evaluări **seriate** DXA\* (la același aparat, în același loc) măsurat la minim 12 luni de la inițierea terapiei.
- Pacienți non-complianți la tratament cu Teriparatidum (discontinuități ale terapiei nejustificate medical)
- Pacienți cu contraindicații conform rezumatului caracteristicilor produsului (RCP), respectiv:
  - copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani) sau la adulți tineri cu cartilaje epifizare deschise;
  - hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
  - sarcina și alăptarea;
  - hipercalcemie preexistentă;
  - hiperparatiroidismul;
  - insuficiență renală severă;
  - boli osoase metabolice (incluzând hiperparatiroidismul și boala osoasă Paget), altele decât osteoporoza primară sau osteoporoza indusă de tratamentul cu glucocorticoizi;
  - creșteri inexplicabile ale fosfatazei alcaline;
  - radioterapie scheletală anterioară sau radioterapie prin implant;
  - pacienții cu tumori maligne osoase sau metastaze osoase.

### III. Medici prescriptori:

Inițierea și continuarea tratamentului se efectuează de către medicii cu specialitatea endocrinologie.

### IV. Alte recomandări:

- Pentru inițierea terapiei, medicul curant trebuie să corecteze deficitul de vitamina D posibil asociat;
- Programe de educare a populației privind boala, importanța terapiei, costurilor și necesității complianței etc.
- Trebuie minimizați factorii ce cresc riscul de cădere: deficit vizual, boli neurologice, medicație psihotropă, malnutriție, deshidratare, incontinență urinară cu micțiuni imperioase, covorașe și încălțări alunecoase, iluminare insuficientă a locuinței, obstacole pe căile de deplasare în locuință, fumatul, consumul de alcool.



## **V. MONITORIZARE**

a) Documente/investigații obligatorii la INIȚIEREA tratamentului:

1. Raportul complet al evaluării clinice efectuată de medicul specialist endocrinolog;
2. DXA coloană și/sau DXA șold. În condițiile imposibilității măsurării BMD la nivelul coloanei lombare și șoldului, se va efectua DXA antebraț (33% radius);
3. Imagistica - pentru documentarea diagnosticului de fractură vertebrală (radiografie simplă, morfometrie vertebrală pe scanare DXA, RMN, CT);
4. Documente medicale justificative pentru alte fracturi de fragilitate nonvertebrale;
5. Tratament anterior pentru osteoporoză dacă este cazul;
6. Examine de laborator pentru diagnosticul pozitiv de osteoporoză severă și excluderea unor cauze secundare (valori teste biochimie funcție de metoda laborator):

- fosfatază alcalină;
- calcemie;
- PTH;
- 25OH vitamina D;
- TSH, fT4;
- osteocalcina și cross-laps.

b) Reevaluare la 12, respectiv 24 luni:

1. Raport complet, care să conțină examen clinic, inclusiv chestionare calitatea vieții;
2. Evaluare morfometrică (prin aceeași metodă ca și prima dată);
3. DXA coloană și/sau DXA șold sau antebraț (33% radius);
4. Evaluare biochimică:

- fosfatază alcalină;
- calcemie;
- 25OH vitamina D;
- osteocalcină, cross-laps.

### **NOTĂ:**

- Medicul care prescrie va face evaluare periodică clinică și biochimică la 3, 6, 9 luni în funcție de caz, cu supravegherea toleranței terapiei și asigurarea complianței, pacientul trebuind să prezinte pen-urile folosite, dovadă a complianței la tratament.
- Medicul curant are obligația de a întrerupe tratamentul la pacienți dacă:
  - identifică criterii de excludere;
  - au dezvoltat reacție adversă, eveniment ce împiedică eventuala continuare a tratamentului;
  - în caz de necomplianță a tratamentului.”

DETM consideră că medicamentul inovativ cu DCI TERIPARATIDUM și DC FORSTEO 20 micrograme/80 microlitri soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut, cu biosimilarele Movymia 20 micrograme/80 microlitri soluție injectabilă, respectiv Terrosa 20 micrograme/80 microlitri soluție injectabilă respectă prevederile legislative privind definiția comparatorului. Calculul costului terapiei va fi validat față de biosimilarul cu **cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în CANAMED, aprobat la data evaluării**, respectiv față de Terrosa 20 micrograme/80 microlitri soluție injectabilă.

**Tabelul nr. 3 – Calculul costurilor terapiei**

DCI	DC	Ambalaj	PAM/ ambalaj (lei)	Cost terapie/an (lei)	% față de comparator
ROMOSUZUMABUM	EVENTITY 105 mg/1,17 ml sol.inj.în seringă preumplută	Amb.x 2 seringi preumplute (2,34 ml)	2.304,09	27.649,08	-
TERIPARATIDUM	FORSTEO 20µg/80µl sol.inj.în stilou inj.preumplit (28 doze x 20µg/80µl)	Cutie x 1 stilou inj. preumplit x 2,4 ml (600µg)	882,61	11.473,93	+ 141
TERIPARATIDUM	MOVYMIA 20µg/80µl sol.inj.în cartuş (28 doze x 20µg/80µl)	Cutie x 3 cartuşe (7,2 ml)	2442,03 (814,01 lei/cartuş)	10.582,13	+ 161
TERIPARATIDUM	TERROSA 20µg/80µl sol.inj.în cartuş (28 doze x 20µg/80µl)	Cutie x 1 cartuş x 2,4 ml	735,51	9.561,63	+ 189

PAM – prețul cu amănuntul maximal cu TVA

**Calculul costului terapiei cu DC EVENTITY 105 mg soluție injectabilă în seringă preumplută**

Conform RCP: 210 mg de romosozumab (administrată sub formă de două injecții subcutanate de câte 105 mg fiecare) o dată pe lună, timp de 12 luni.

Cost tratament 1 an: 12 x 2.304,09 lei = 27649,08 lei

**Calculul costului terapiei cu FORSTEO:**

Conform RCP: Doza recomandată de FORSTEO este de 20 micrograme administrate o dată pe zi.

20 µg x 365 = 7300 µg/an.

7300 µg/560 µg(stilou) = 13 stilouri/an.

Cost tratament 1 an: 13 stilouri x 882,61 lei = 11.473,93 lei

**Calculul costului terapiei cu MOVYMIA**

Conform RCP: Doza recomandată de Movymia este de 20 micrograme administrate o dată pe zi.

Cost tratament 1 an: 13 cartuşe x 814,01 lei = 10.582,13 lei

**Calculul costului terapiei cu TERROSA**

Conform RCP: Doza recomandată de Terrosa este de 20 micrograme administrate o dată pe zi.

Cost tratament 1 an: 13 cartuşe x 735,51 lei = 9.561,63 lei





Din calculul costului terapiei se observă că DC *EVENITY* 105 mg soluție injectabilă în seringă preumplută generează **mai mult de 3% costuri** față de comparatorul validat.

## 5. PUNCTAJUL OBȚINUT

**Tabelul nr. 4 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi**

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
<b>3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România</b>	
3.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, compensate în 8 - 13 state membre ale UE și Marea Britanie	20
3.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație sau combinații în doză fixă a DCI-urilor deja compensate, pentru care solicitantul prezintă unul dintre următoarele documente: (i) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă; (ii) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă; (iii) dovada notificării la ANMDMR a derulării unui studiu nonintervențional pentru colectarea de date reale pentru indicația depusă.	45*
<b>4. Costurile terapiei</b>	
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care generează mai mult de 3% costuri față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului	0
<b>TOTAL</b>	<b>65</b>

\*) Cele 45 de puncte substituie punctajul acordat pentru rapoartele autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Franța (HAS), Marea Britanie (NICE/SMC) și Germania (IQWiG/G-BA) descrise la pct. 1 și 2 ale tabelului.

## 6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI ROMOSOZUMABUM și DC *EVENITY* 105 mg soluție injectabilă în seringă preumplută, pentru indicația de la punctul 1.9, întrunește punctajul de **inclusiune condiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, *SUBLISTA C*, „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%”, Secțiunea C1 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință”, subsecțiunea „G22: Boli endocrine și metabolice”.



## 7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI Romosozumabum și DC Evenity 105 mg soluție injectabilă în seringă preumplută** pentru indicația terapeutică „**EVENTITY este indicat pentru tratamentul osteoporozei severe la femeile aflate în perioada de post-menopauză cu risc crescut de fracturi**”.

### Referințe bibliografice:

1. RCP EVENITY 105 mg ([https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220921156708/anx\\_156708\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220921156708/anx_156708_ro.pdf))
2. Raport SMC (<https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5567/romosozumab-evenity.pdf>)
3. Raport IQWIG ([https://www.iqwig.de/download/a20-24\\_romosozumab\\_kurzfassung\\_nutzenbewertung-35a-sqb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a20-24_romosozumab_kurzfassung_nutzenbewertung-35a-sqb-v_v1-0.pdf))
4. Addendum IQWIG ([https://www.iqwig.de/download/a20-67\\_romosozumab\\_addendum-zum-auftrag-a20-24\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a20-67_romosozumab_addendum-zum-auftrag-a20-24_v1-0.pdf))
5. Raport HAS ([https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18929\\_EVENTITY\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT18929\\_EPI712.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18929_EVENTITY_PIC_INS_AvisDef_CT18929_EPI712.pdf))
6. Raport G-BA ([https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4441/2020-09-03\\_AM-RL-XII\\_Romosozumab\\_D-516\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4441/2020-09-03_AM-RL-XII_Romosozumab_D-516_BAnz.pdf))
7. Raport NICE (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta791/resources/romosozumab-for-treating-severe-osteoporosis-pdf-82611612263365>)
8. RCP Forsteo ([https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211019153500/anx\\_153500\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211019153500/anx_153500_ro.pdf))
9. RCP Movymia ([https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210916152757/anx\\_152757\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210916152757/anx_152757_ro.pdf))
10. RCP Terrosa ([https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210916152687/anx\\_152687\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210916152687/anx_152687_ro.pdf))
11. Epar Evenity ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evenity-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evenity-epar-public-assessment-report_en.pdf))
12. ORDIN Nr. 564/499/2021 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, și a normelor metodologice privind implementarea acestora, Publicat în M.Of. Nr. 1.222 bis/20.12.2022
13. HOTĂRÂRE Nr. 720 Republicată\*) din 9 iulie 2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, Publicată în M.Of. Nr. 1.267/29.12.2022
14. ORDIN Nr. 861 din 23 iulie 2014 pentru aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neinclusiunea sau excluderea medicamentelor în/din Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, precum și a căilor de atac, Publicat în M.Of. Nr. 687/31.07.2020
15. ORDIN Nr. 443 din 23 februarie 2022 pentru aprobarea prețurilor maxime ale medicamentelor de uz uman, valabile în România, care pot fi utilizate/comercializate de către deținătorii de autorizație de punere pe piață a medicamentelor sau reprezentanții acestora, distribuitorii angro și furnizorii de servicii medicale și medicamente pentru acele medicamente care fac obiectul unei relații contractuale cu Ministerul Sănătății, casele de asigurări de sănătate și/sau direcțiile de sănătate publică județene și a municipiului București, cuprinse în Catalogul național al prețurilor medicamentelor autorizate de punere pe piață în România, a prețurilor de referință generice și a prețurilor de referință inovative, Publicat în M.Of. Nr. 1.248/23.12.2022

Raport finalizat la data de: 08.03.2023

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu