



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ALFACALCIDOLUM

INDICAȚIE:

Alfacalcidol este indicat în afecțiunile în care există tulburări ale metabolismului calciului provocate de o afectare a 1- α -hidroxilării, cum se întâmplă în cazul scăderii funcției renale. Indicațiile principale sunt:

- a) osteodistrofie renală
- b) hiperparatiroidism (cu osteopatie)
- c) hipoparatiroidism
- d) rahitism și osteomalacie pseudodeficitare (dependente de vitamina D)
- e) rahitism și osteomalacie asociate cu hipofosfatemie și rezistență la vitamina D
- f) rahitism nutrițional și de malabsorbție și osteomalacie
- g) osteoporoză

Solicitare CNAS DG3748/15.01.2024

Mutare în Sublista D



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: ALFACALCIDOLUM

1.2. Cod ATC: A11CC03

1.3. Tip DCI: cunoscută

1.4. Denumirea comercială, deținătorul al autorizației de punere pe piață, forma farmaceutică și concentrația medicamentului

Nr. crt.	DC medicament	DAPP	Forma farmaceutică
1.	ALPHA D3 0,25 micrograme	THERAMEX IRELAND LIMITED	capsule moi
2.	ALPHA D3 0,50 micrograme	THERAMEX IRELAND LIMITED	capsule moi
3.	ALFACALCIDOL HEATON 0,50 micrograme	HEATON K.S.	capsule moi
4.	MEDIRAZIN 0,5 micrograme	ZENTIVA K.S.	capsule moi

1.4.1. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului pentru toate cele 4 DC-uri:

DC	ALPHA D3 0,25 micrograme	ALPHA D3 0,50 micrograme	ALFACALCIDOL HEATON 0,50 micrograme	MEDIRAZIN 0,5 micrograme
Forma farmaceutică	capsule moi	capsule moi	capsule moi	capsule moi
Concentrație	0,25 micrograme	0,50 micrograme	0,50 micrograme	0,50 micrograme
Calea de administrare	orală	orală	orală	orală
Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flac. din PPID x 50 caps. moi	Cutie cu 1 flac. din PPID x 30 caps. moi	Cutie cu 1 flac. din PEID x 30 caps. moi	Cutie cu un flacon alb opac din PEÎD x 30 capsule moi



1.5. Preț conform O.M.S nr. 2408/2023 actualizat și accesat la data de 05.02.2024:

DC	Prețul cu amănuntul pe ambalaj	Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică
ALPHA D3 0,25 micrograme	44,32 lei	0,8864 lei
ALPHA D3 0,50 micrograme	40,71 lei	1,357 lei
ALFACALCIDOL HEATON 0,50 micrograme	40,71 lei	1,357 lei
MEDIRAZIN 0,5 micrograme	40,71 lei	1,357 lei

1.6. Indicații terapeutice și dozele de administrare conform RCP:

Indicație terapeutică:

Alfacalcidol este indicat în afecțiunile în care există tulburări ale metabolismului calciului provocate de o afectare a 1- α -hidroxilării, cum se întâmplă în cazul scăderii funcției renale. Indicațiile principale sunt:

- osteodistrofie renală
- hiperparatiroidism (cu osteopatie)
- hipoparatiroidism
- rahitism și osteomalacie pseudodeficitare (dependente de vitamina D)
- rahitism și osteomalacie asociate cu hipofosfatemie și rezistență la vitamina D
- rahitism nutrițional și de malabsorbție și osteomalacie
- osteoporoză

Alfacalcidol este indicat la copii cu vârsta peste 4 ani, adolescenți și adulți.

Doze și mod de administrare

Calea de administrare: orală

Doza inițială pentru toate indicațiile:

- Adulți: 1 microgram/zi
- Vârstnici: 0,5 micrograme/zi
- Copiii sub 20 kg greutate corporală: 0,05 micrograme/kg/zi
- Copii peste 20 kg greutate corporală: 1 microgram/zi

Doza de alfacalcidol trebuie să fie ajustată ulterior în funcție de răspunsul biochimic pentru a se evita hipercalcemia. Indicatorii de evaluare a răspunsului includ concentrațiile plasmatice ale calciului (de preferință, calcemia corectată cu legarea de proteine plasmatice), fosfatazei alcaline, hormonului paratiroidian, precum și investigațiile radiologice și histologice.



Concentrațiile plasmatice trebuie să fie evaluate inițial la intervale de o săptămână. Doza zilnică de alfacalcidol poate fi crescută cu câte 0,25-0,5 micrograme. Atunci când doza este stabilizată, măsurătorile pot fi efectuate la fiecare 2 - 4 săptămâni.

Majoritatea pacienților adulți răspund la doze între 1 și 3 micrograme pe zi. Atunci când există dovezi biochimice sau ai parametrilor radiologici de vindecare osoasă, (și la pacienții hipoparatiroidici atunci când a fost atins nivelul normal de calciu din plasmă), în general doza scade.

Dozele de întreținere sunt, în general, în intervalul 0,25 - 1 microgram pe zi. În cazul în care apare hipercalemie, administrarea de alfacalcidol trebuie oprită până la revenirea la normal a concentrațiilor plasmatice de calciu (aproximativ 1 săptămână), apoi reluat la jumătate din doza anterioară.

Osteodistrofie renală:

Doza recomandată pentru tratamentul curativ la adult este de 1-2 μg alfacalcidol pe zi. Se recomandă începerea tratamentului cu 0,5-1 μg alfacalcidol pe zi la adulți și copii cu greutate peste 20 kg. Ulterior, doza se va ajusta pentru a menține un raport fosfo-calcic normal. Doza recomandată pentru tratamentul preventiv este de 0,5-1 μg alfacalcidol pe zi la adult și copii cu greutate mai mare de 20 kg.

Rahitism pseudocarențial:

Se recomandă inițierea tratamentului cu doze de 2-4 μg alfacalcidol pe zi; pentru tratamentul de întreținere se administrează 0,75-2 μg alfacalcidol pe zi. În formele cu alopecie se administrează 5-8 μg alfacalcidol pe zi, în asocieri cu fosfați.

Rahitism și osteomalacie prin hipofosfatemie vitamino-rezistente:

Doza recomandată este de 1-6 μg alfacalcidol pe zi, în asocieri cu fosfați.

Hipoparatiroidism și pseudohipoparatiroidism:

Doza recomandată la adulți și la copii cu greutate peste 20 kg este de 1-3 μg alfacalcidol pe zi.

Osteoporoză:

Doza recomandată este de 0,5 μg alfacalcidol pe zi.

În funcție de răspunsul biochimic, doza inițială va fi ajustată pentru a evita hipercalemia. Calciul plasmatic va fi determinat inițial săptămânal. Doza de alfacalcidol poate fi mărită la nevoie, prin creșteri de 0,25-0,50 μg alfacalcidol pe zi. Cei mai mulți pacienți răspund la doze de 1-3 μg alfacalcidol zi. După stabilirea dozei, calcemia poate fi măsurată o dată la 2-4 săptămâni.

Capsulele se vor înghiți cu o cantitate suficientă de apă, fără a le mesteca, suga sau sfărâma.

Durata medie a tratamentului: tratament cronic.



1.7. Sublista și procentul de compensare:

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008 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, republicată în Monitorul Oficial Nr. 1167 din 21 decembrie 2023, medicamentul cu DCI Alfacalcidolum este menționat în **Sublista B**, poziția 10, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu în regim de compensare 50% din prețul de referință și **Sublista C**, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, în **Sublista C2** (DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc - **P7: Programul național de boli endocrine - Tratamentul medicamentos al bolnavilor cu osteoporoză, gușă datorată carenței de iod și proliferării maligne; P9: Programul național de transplant de organe, țesuturi și celule de origine umană - P9.4: Transplant renal, transplant combinat de rinichi și pancreas; P10: Programul național de suplere a funcției renale la bolnavii cu insuficiență renală cronică**)

Având în vedere:

- Art.8., lit.e). din OMS nr. 861/2014 cu completările și modificările ulterioare, respectiv:
„**Art. 8** - Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România poate iniția, din oficiu, procedura de evaluare a tehnologiilor medicale pentru includerea, extinderea indicațiilor, neinclusiunea sau excluderea medicamentelor în/din Listă în următoarele situații:
e) DCI-uri deja compensate în ordinea valorică (a impactului bugetar) și a numărului de unități (la impact egal) de medicamente eliberate și decontate numai pe bază de prescripție medicală la nivelul anului precedent, din bugetul alocat (Fondul național unic de asigurări sociale de sănătate - FNUASS)”, Adresa CNAS din iunie 2021,
- Adresa CNAS nr. DG 3748/15.01.2024, înregistrată la ANMDMR cu nr.101470C/22.01.2024, cu referire la adresele CNAS anterioare nr.P2163/07.03.2023, P2163/22.05.2023, DG 3748/14.09.2023, care cuprinde lista DCI-urilor din sublista A și B din Anexa la HG 720/2008 republicată, cu modificările și completările ulterioare, eliberate prin farmaciile cu circuit deschis pe bază de prescripție medicală, a căror valoare cumulată de consum reprezintă 12,39% din valoarea de consum înregistrată în T4 2022 pe circuit deschis (eliberare prin farmacia comunitare) și 36,11% din volumul total de unități terapeutice eliberate prin circuitul deschis în T4 2022, cu precizarea necesității utilizării în condiții de eficiență și eficacitate a bugetului FNUASS alocat capitolului „cheltuieli cu medicamente” și creării unui „spațiu bugetar” pentru includerea în rambursare, fără majorarea cheltuielilor bugetului FNUASS alocat capitolului mai sus menționat, a medicamentelor inovative cu decizii de includere necondiționată în Listă, medicamente ce se adresează în principal bolilor rare sau



stadiilor evolutive ale patologiilor pentru care sunt singura alternativă terapeutică, cu scopul de a asigura accesul pacienților eligibili la tratamentele de care au nevoie pentru afecțiunile de care suferă (a căror impact bugetar nu a fost avut în vedere la estimarea bugetului FNUASS aferent anului de includere în Listă), **CNAS solicită dispunerea măsurilor necesare în vederea inițierii procedurii de evaluare a acestor DCI-uri în ceea ce privește statutul acestora de compensare potrivit prevederilor art.1, lit.k) din Anexa nr.1 la OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare,**

- Conform OMS 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, anexa 1, art. 1 , lit. k [...]:

*„k) **statut de compensare** - totalitatea informațiilor referitoare la încadrarea unui medicament în sublistele și secțiunile prevăzute în Listă, procentul de compensare, modul de prescriere; modificarea statutului de compensare a unei DCI compensate cuprinde: mutarea, adăugarea, excluderea sau eliminarea/adăugarea notării cu (*), (**), (**)¹ sau (**)²; stabilirea nivelului de compensare pentru medicamentele a căror indicații nu se circumscriu categoriilor de boli cronice sau PNS-urilor descrise în sublista C secțiunile C1 și C2 din Listă se realizează după cum urmează: se calculează costul tratamentului/an, se stabilește costul minim lunar, se stabilește nivelul contribuției personale lunare a pacientului pe «procent» de compensare aferente sublistelor A, B și D din costul minim lunar; se stabilește quantumul maxim de îndatorare aplicând 20% la venitul minim brut în vigoare la data evaluării; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 20% este mai mare sau egală cu 50% din quantumul maxim de îndatorare, se analizează nivelul următor de compensare; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 20% este mai mică decât 50% din quantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus pe sublista D; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 50% este mai mare sau egală ca 50% din quantumul maxim de îndatorare, se analizează nivelul următor de compensare; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 50% este mai mică decât 50% din quantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus pe sublista B; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 90% este mai mare sau egală ca 50% din quantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus la nivel de compensare 100% într-o secțiune a sublistei C; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 90% este mai mică decât 50% din quantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus pe sublista A”*

propunem modificarea Hotărârii Guvernului nr. 720/2008, și anume abrogarea poziției 10 din Sublista B, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu în regim de compensare 50% din prețul de referință și adăugarea DCI Alfalcidolum (Cod ATC: A11CC03) în Sublista D.

2. EVALUĂRI INTERNAȚIONALE

HAS

La data de 8 ianuarie 2020, Comitetul de Transparență a emis avizul de evaluare al beneficiului tratamentului cu DCI Alfacalcidolum, DC Un Alfa 0,5 micrograme capsule moi, concluzionând că beneficiul real rămâne unul **important** pentru indicația din Autorizația de punere pe piață.

De asemenea, la data de 4 noiembrie 2015, Comitetul de Transparență a emis avizul de evaluare al beneficiului tratamentului cu DCI Alfacalcidolum, DC Alfacaldidol TEVA 0,25 micrograme capsule moi și Alfacalcidol TEVA 1 micrograme capsule moi, concluzionând că beneficiul real rămâne unul **important** pentru indicația din Autorizația de punere pe piață.

NICE/SMC

Raportul de evaluare pentru DCI Alfacalcidolum nu a fost publicat pe site-ul de reglementare al autorității de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie, NICE.

De asemenea, SMC nu a publicat pe site niciun raport de evaluare pentru DCI Alfacalcidolum.

Tabelul nr. 3 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor compensate din Listă:

<i>Criterii de evaluare</i>	<i>Punctaj</i>
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. DCI evaluată de HAS cu SMR nivel major/important (BT 1)	0
2. ETM bazată pe cost-eficacitate - Marea Britanie (NICE/SMC)	
2.2. DCI nu a fost evaluată de autorități de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC)	10
TOTAL	10

Conform criteriilor de evaluare a DCI-urilor compensate din Listă în baza Tabelului nr. 3 la Ordinul MS 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, și a metodologiei de evaluare, precizăm că DCI Alfacalcidolum **întreține punctajul de menținere în Listă pentru indicațiile din RCP.**

Calculul pentru reevaluarea statutului de compensare pentru DCI Alfacalcidolum în sublista D , ca urmare a solicitărilor CNAS de a aplica prevederile Art.1, lit.k) din Anexa nr.1 la OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare este prezentat în cele ce urmează:



Conform RCP Alfalcidolum:

➤ **Doze și mod de administrare:**

Administrare orală.

Capsulele se vor înghiți cu o cantitate suficientă de apă, fără a le mesteca, suga sau sfărâma.

Doza inițială pentru toate indicațiile:

- Adulți: 0,25 - 0,50 micrograme/zi
- Doza la vârstnici: 0,25 - 0,50 micrograme/zi
- Copii cu vârsta peste 4 ani: 0,25 - 0,50 micrograme/zi

Doza de alfalcidol trebuie să fie ajustată ulterior în funcție de răspunsul biochimic pentru a se evita hipercalcemia. Indicatorii de evaluare a răspunsului includ concentrațiile plasmatice ale calciului (de preferință, calcemia corectată cu legarea de proteine plasmatice), fosfatazei alcaline, hormonului paratiroidian, precum și investigațiile radiologice și histologice.

Concentrațiile plasmatice trebuie să fie evaluate inițial la intervale de o săptămână. Doza zilnică de alfalcidol poate fi crescută cu câte 0,25-0,5 micrograme. Atunci când doza este stabilizată, măsurătorile pot fi efectuate la fiecare 2 - 4 săptămâni.

Majoritatea pacienților adulți răspund la doze între 1 și 3 micrograme pe zi. Atunci când există dovezi biochimice sau ai parametrilor radiologici de vindecare osoasă, (și la pacienții hipoparatiroidici atunci când a fost atins nivelul normal de calciu din plasmă), în general doza scade.

Dozele de întreținere sunt, în general, în intervalul 0,25 - 1 microgram pe zi. În cazul în care apare hipercalcemie, administrarea de alfalcidol trebuie oprită până la revenirea la normal a concentrațiilor plasmatice de calciu (aproximativ 1 săptămână), apoi reluat la jumătate din doza anterioară.

ALPHA D3 0,25 micrograme capsule moi

CANAMED: ALPHA D3 0,25 micrograme capsule moi (THERAMEX IRELAND LIMITED) este condiționat în cutie cu 1 flac. din PPID x 50 capsule moi, având un preț maximal cu TVA de 44,32 lei.

Cost anual tratament cu doza maximă: 3882,432 lei.

Cost lunar tratament cu doza maximă: 319,104 lei.

ALPHA D3 0,50 micrograme capsule moi

CANAMED: ALPHA D3 0,50 micrograme capsule moi (THERAMEX IRELAND LIMITED) este condiționat în cutie cu 1 flac. din PPID x 30 capsule moi, având un preț maximal cu TVA de 40,71 lei.

Cost anual tratament cu doza maximă: 2971,83 lei.

Cost lunar tratament cu doza maximă: 244,26 lei.

ALFACALCIDOL HEATON 0,50 micrograme capsule moi

CANAMED: ALFACALCIDOL HEATON 0,50 micrograme capsule moi (HEATON K.S.) este condiționat în cutie cu 1 flac. din PEID x 30 capsule moi, având un preț maximal cu TVA de 40,71 lei.

Cost anual tratament cu doza maximă: 2971,83 lei.

Cost lunar tratament cu doza maximă: 244,26 lei.

MEDIRAZIN 0,5 micrograme capsule moi

CANAMED MEDIRAZIN 0,5 micrograme capsule moi (ZENTIVA K.S.) este condiționat în cutie cu un flacon alb opac din PEÎD x 30 capsule moi, având un preț maximal cu TVA de 40,71 lei.

Cost anual tratament cu doza maximă: 2971,83 lei.

Cost lunar tratament cu doza maximă: 244,26 lei.

<i>DC</i>	<i>Cost tratament lunar</i>	<i>Coplanda pentru un nivel de compensare 50% (sublista B)</i>	<i>Coplanda pentru un nivel de compensare 90% (sublista A)</i>	<i>Coplanda pentru un nivel de compensare 20% (sublista D)</i>	<i>Salariul minim brut Ian. 2024</i>	<i>Grad de îndatorare maxim 20% din salariul minim brut)</i>	<i>50% din grad maxim de îndatorare</i>
ALPHA D3 0,25 micrograme	319,104 lei	159,552 lei	31,9104 lei	255,2832 lei	3300 lei	660 lei	330 lei
ALPHA D3 0,50 micrograme; ALFACALCIDOL HEATON 0,50 micrograme; MEDIRAZIN 0,5 micrograme	244,26 lei	122,13 lei	24,426 lei	195,408 lei	3300 lei	660 lei	330 lei

3. CONCLUZII

Conform criteriilor de evaluare a DCI-urilor compensate din Listă în baza Tabelului nr. 3 la Ordinul MS 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, și a metodologiei de evaluare, precizăm că DCI Alfacalcidolum întrunește **punctajul de menținere în Listă** pentru indicațiile din RCP.



Luând în considerare solicitarea CNAS amintită anterior, de reevaluare a statutului de compensare în baza prevederilor art.1. lit.k) din Anexa nr.1 la Ordinul MS nr.861/2014 actualizat și ca urmare a efectuării calculelor aferente stabilirii statutului de compensare, DCI ALFACALCIDOLUM îndeplinește condiția de includere în Sublista D.

4. RECOMANDĂRI

Având în vedere solicitarea CNAS nr. DG3748/15.01.2024, înregistrată la ANMDMR cu nr.101470C/22.01.2024, cu referire la adresele CNAS anterioare nr.P2163/07.03.2023, P2163/22.05.2023, DG3748/14.09.2023, cu privire la dispunerea măsurilor necesare în vederea inițierii procedurii de evaluare a DCI-urilor din Top 10 DCI valoric înregistrat în T4 2022 aferent DCI-urilor din sublistele A și B din anexa la HG nr.720/2008 republicată cu modificările și completările ulterioare, în ceea ce privește **statutul acestora de compensare potrivit prevederilor art.1. lit.k) din Anexa nr.1 la Ordinul MS nr.861/2014** cu modificările și completările ulterioare și crearea unui „spațiu bugetar” prin eficientizarea cheltuielilor cu medicamentele din bugetul FNUASS, ca urmare a reevaluării statutului de compensare în baza prevederilor art.1. lit.k) din Anexa nr.1 la Ordinul MS nr.861/2014 actualizat, propunem modificarea Hotărârii Guvernului nr. 720/2008, și anume abrogarea poziției 10 din *Sublista B, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu în regim de compensare 50% din prețul de referință și mutarea DCI Alfacalcidolum (Cod ATC: A11CC03) în Sublista D, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu în regim de compensare 20% din prețul de referință.*

Referințe bibliografice:

1. Aviz HAS ([1 \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr))
2. Aviz HAS (https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14696_ALFACALCIDOL_Teva_PIS_RI_Avis2_CT14696.pdf)
3. RCP Alfacalcidol Heaton 0.5 micrograme ([Microsoft Word - RCP_10350_20.11.17.doc \(anm.ro\)](#))
4. RCP Alpha D₃ ([RCP_12481_30.09.19.doc \(anm.ro\)](#))
5. RCP Medirazin 0.5 micrograme ([Microsoft Word - RCP_13975_29.06.21.doc \(anm.ro\)](#))

Raport finalizat la data de: 05.02.2024

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu