



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: DENOSUMABUM

INDICAȚIE: prevenirea evenimentelor asociate sistemului osos (fractură patologică, iradiere la nivel osos, compresie la nivelul coloanei vertebrale sau intervenție chirurgicală la nivel osos) la adulți cu afecțiuni maligne în stadiu avansat, cu interesare osoasă

Data depunerii dosarului

09.05.2024

Numărul dosarului

31123

PUNCTAJ: 100

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: DENOSUMABUM

1.2. DC: Osenvelt 120 mg soluție injectabilă

1.3 Cod ATC: M05BX04

1.4 Data eliberării APP: 14 februarie 2025

1.5. Deținătorul de APP: Celltrion Healthcare Hungary Kft., Ungaria

1.6. Tip DCI: DCI cunoscut (generic)

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

Forma farmaceutică	soluție injectabilă
Concentrație	70 mg/ml
Calea de administrare	subcutanată
Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flac. din sticlă ce conține 120 mg denosumab în 1,7 ml sol. inj.

1.8. Preț conform avizului de preț aprobat de Ministerul Sănătății nr. 502336/22.04.2025:

Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flac. din sticlă ce conține 120 mg denosumab în 1,7 ml sol. inj.
Concentrație	70 mg/ml
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	959,15
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	959,15

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP :

Indicația terapeutică :

Prevenirea evenimentelor asociate sistemului osos (fractură patologică, iradiere la nivel osos, compresie la nivelul coloanei vertebrale sau intervenție chirurgicală la nivel osos) la adulți cu afecțiuni maligne în stadiu avansat, cu interesare osoasă.

Doze și mod de administrare

Denosumab trebuie administrat de către un profesionist din domeniul sănătății.

Doze

Suplimentarea cu cel puțin 500 mg calciu și 400 UI vitamină D zilnic este necesară la toți pacienții, cu excepția cazului în care este prezentă hipercalcemia.

Pacienților tratați cu denosumab trebuie să li se furnizeze prospectul și cardul de reamintire al pacientului.

Prevenirea evenimentelor asociate sistemului osos la adulți cu afecțiuni maligne în stadiu avansat, cu interesare osoasă

Doza recomandată este de 120 mg administrată sub forma unei injecții subcutanate unice, o dată la fiecare 4 săptămâni la nivelul coapsei, abdomenului sau a porțiunii superioare a brațului.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Siguranța și eficacitatea denosumab nu au fost studiate la pacienții cu insuficiență hepatică.

Pacienți vârstnici (vârsta ≥ 65 ani)

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Osenvelt nu au fost stabilite la copii și adolescenți (vârsta < 18 ani) alții decât adolescenții cu perioada de creștere finalizată (cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani) cu tumoră osoasă cu celule gigant.

Inhibarea RANK/ligandului RANK (RANKL) în studii la animale a fost asociată cu inhibarea creșterii osoase și absența erupției dentare, iar aceste modificări au fost parțial reversibile la întreruperea inhibării RANKL.

Mod de administrare

Pentru administrare subcutanată.

Mecanism de acțiune

Grupa farmacoterapeutică a substanței active este următoarea: medicamente pentru tratamentul afecțiunilor osoase – alte medicamente ce influențează structura osoasă și mineralizarea.

Osenvelt este un medicament biosimilar.

RANKL există sub formă de proteină transmembranară sau solubilă. RANKL este esențial pentru sinteza, funcționarea și supraviețuirea osteoclastelor, singurul tip de celule responsabile pentru resorbția osoasă. Activitatea osteoclastică crescută, stimulată de către RANKL, este un mediator cheie al distrugerii osoase în boala osoasă metastatică și în mielomul multiplu. Denosumab este un anticorp monoclonal uman (IgG2) care are ca țintă și se leagă cu afinitate și specificitate crescute de RANKL, prevenind interacțiunea RANKL/RANK și determinând reducerea numărului și a funcției osteoclastelor, reducând astfel resorbția osoasă și distrugerea osoasă indusă de cancer.

Tumorile osoase cu celule gigant se caracterizează prin existența celulelor neoplazice stromale care exprimă ligandul RANK și celule gigant asemănătoare osteoclastelor care exprimă ligandul RANK. La pacienții cu tumori osoase cu celule gigant, denosumab se leagă de ligandul RANK, reducând sau eliminând semnificativ celulele gigant asemănătoare osteoclastelor. Ca urmare osteoliza este redusă și stroma tumorală proliferativă este înlocuită cu țesut osos nou, dens, diferențiat, non-proliferativ.

Precizare SETS (Serviciul Evaluare Tehnologii de Sănătate)

Reprezentantul legal al deținătorului autorizației de punere pe piață, Media Kompass SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI DENOSUMABUM și cu DC Osenvelt 120 mg soluție injectabilă pentru indicația terapeutică: „Prevenirea evenimentelor asociate sistemului osos (fractură patologică, iradiere la nivel osos, compresie la nivelul coloanei vertebrale sau intervenție chirurgicală la nivel osos) la adulți cu afecțiuni maligne în stadiu avansat, cu interesare osoasă”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 9, respectiv „Criterii de evaluare a medicamentelor corespunzătoare unei DCI compensate în Listă, cu decizie de includere condiționată, pentru care există în derulare un contract cost-volum/cost-volum-rezultat, care cumulativ și-au pierdut exclusivitatea datelor și nu mai beneficiază de protecție în baza brevetului și/sau a certificatului de protecție suplimentară și genericul/genericile acestuia, respectiv biosimilarul/biosimilarele acestuia îndeplinește/îndeplinesc condițiile de comercializare pe teritoriul României”.

Eficacitatea și siguranța clinică la pacienții cu metastaze osoase secundare tumorilor solide

Eficacitatea și siguranța denosumab 120 mg s.c. la fiecare 4 săptămâni sau a acidului zoledronic 4 mg (doză ajustată la funcția renală redusă) i.v. (intravenos) la fiecare 4 săptămâni au fost comparate în trei studii clinice dublu-orb, randomizate, controlate activ, la pacienți naivi la tratamentul cu bifosfonați i.v., cu afecțiuni maligne în stadiu avansat cu interesare osoasă: adulți cu cancer mamar (Studiul 1), alte tumori solide și mielom multiplu (Studiul 2) și cancer de prostată rezistent la castrare (Studiul 3). În cadrul acestor studii clinice controlate activ, siguranța a fost evaluată la 5.931 pacienți. Pacienții cu antecedente de ONM sau osteomielită de maxilar, afecțiuni dentare sau maxilare active care necesită chirurgie orală, intervenții chirurgicale dentare/orale nevindecate sau orice procedură dentară invazivă planificată, nu au fost eligibili pentru includere în aceste studii. Criteriile finale principale și secundare au evaluat producerea unuia sau mai multor evenimente asociate sistemului osos (EASO). În studiile clinice care au demonstrat superioritatea denosumab față de acidul zoledronic, pacienților li s-a administrat denosumab conform indicațiilor aprobate, într-o etapă de tratament prespecificată extinsă pe 2 ani. Un EASO a fost definit prin oricare din următoarele: fractură patologică (la nivel vertebral sau nu), iradiere la nivel osos (inclusiv prin utilizarea de izotopi radioactivi), intervenție chirurgicală la nivel osos sau compresia medulară la nivelul coloanei vertebrale.

Denosumab a redus riscul de dezvoltare a unui EASO și a mai multor EASO (primul și următoarele evenimente) la pacienții cu metastaze osoase secundare tumorilor solide (vezi Tabelul 1).

Tabelul 1: Rezultatele privind eficacitatea la pacienții cu afecțiuni neoplazice în stadiu avansat cu interesare osoasă

Studiul 1 neoplasm mamar		Studiul 2 alte tumori solide** sau mielom multiplu		Studiul 3 neoplasm de prostată		Combinat neoplasm în stadiu avansat	
Denosumab	Acid	Denosumab	Acid	Denosumab	Acid	Denosumab	Acid

		zoledronic		zoledronic		zoledronic		zoledronic
N	1.026	1.020	886	890	950	951	2.862	2.861
Primul EASO								
Timp median (luni)	NO	26,4	20,6	16,3	20,7	17,1	27,6	19,4
Diferența în ceea ce privește timpul median (luni)	ND		4,2		3,5		8,2	
RR (Î 95%) / RRR (%)	0,82 (0,71, 0,95) / 18		0,84 (0,71, 0,98) / 16		0,82 (0,71, 0,95) / 18		0,83 (0,76, 0,90) / 17	
Valori p de non-inferioritate/superioritate	< 0,0001 [†] / 0,0101 [†]		0,0007 [†] / 0,0619 [†]		0,0002 [†] / 0,0085 [†]		< 0,0001 / < 0,0001	
Procentul de subiecți (%)	30,7	36,5	31,4	36,3	35,9	40,6	32,6	37,8
Primul și următoarele EASO*								
Numărul mediu/pacient	0,46	0,60	0,44	0,49	0,52	0,61	0,48	0,57
Raportul incidențelor (Î 95%) / RRR (%)	0,77 (0,66, 0,89) / 23		0,90 (0,77, 1,04) / 10		0,82 (0,71, 0,94) / 18		0,82 (0,75, 0,89) / 18	
Valoarea p de superioritate	0,0012 [†]		0,1447 [†]		0,0085 [†]		< 0,0001	
RMS pe an	0,45	0,58	0,86	1,04	0,79	0,83	0,69	0,81
Primul EASO sau HCM								
Timp median (luni)	NO	25,2	19,0	14,4	20,3	17,1	26,6	19,4
HR (95% CI) / RRR (%)	0,82 (0,70, 0,95) / 18		0,83 (0,71, 0,97) / 17		0,83 (0,72, 0,96) / 17		0,83 (0,76, 0,90) / 17	
Valoarea p de superioritate	0,0074		0,0215		0,0134		< 0,0001	
Prima iradiere la nivel osos								
Timp median (luni)	NO	NO	NO	NO	NO	28,6	NO	33,2
HR (95% CI) / RRR (%)	0,74 (0,59, 0,94) / 26		0,78 (0,63, 0,97) / 22		0,78 (0,66, 0,94) / 22		0,77 (0,69, 0,87) / 23	
Valoarea p de superioritate	0,0121		0,0256		0,0071		< 0,0001	

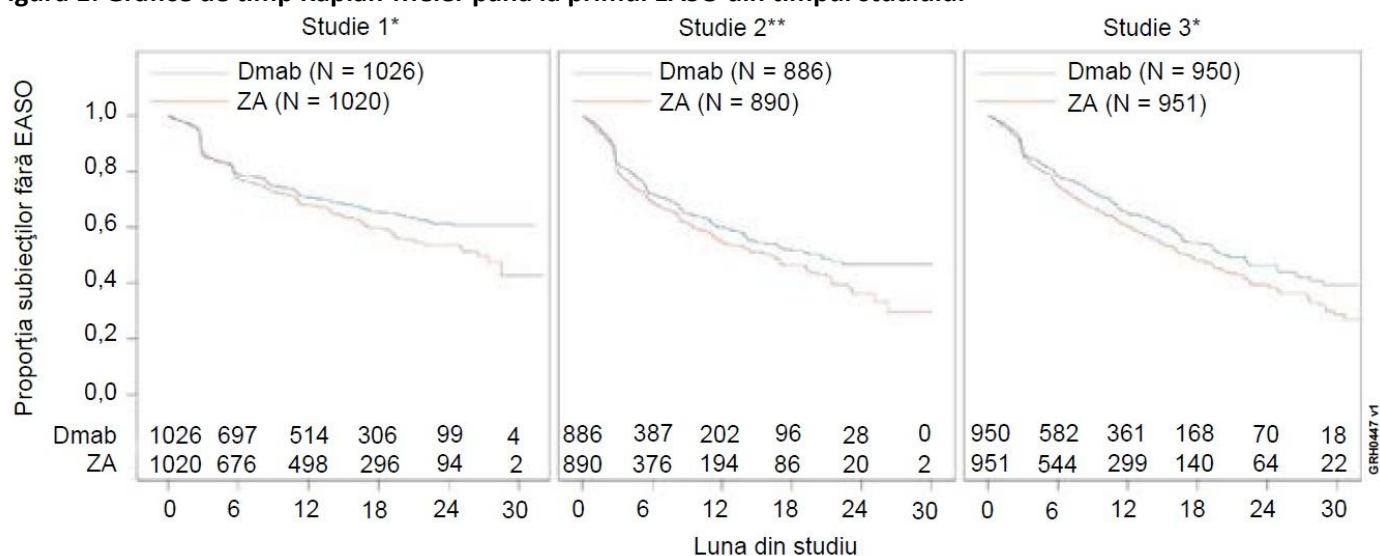
NO = neobținut; ND = nedisponibil; HCM = hipercalemie secundară malignității; RMS = rata de morbiditate scheletică; RR = risc relativ; RRR = reducerea relativă a riscului.

† - Valorile p ajustate sunt prezentate pentru Studiile 1, 2 și 3 (criteriile de evaluare finale: primul EASO și primul și următoarele EASO).

* - Reprezintă toate evenimentele asociate sistemului osos de-a lungul timpului; numai evenimentele care s-au produs ≥ 21 zile după evenimentul anterior sunt luate în considerare.

** - Incluzând cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC), cancer de celule renale, cancer colorectal, cancer pulmonar cu celule mici, cancer vezical, cancer de cap și gât, cancer gastrointestinal/genitourinar și altele, excluzând cancerul mamar și de prostată.

Figura 1: Grafice de timp Kaplan-Meier până la primul EASO din timpul studiului



Dmab = Denosumab 120 mg 4QS

ZA = acid zoledronic 4 mg 4QS

N = Număr de subiecți randomizați

* = semnificativ statistic pentru superioritate; ** = semnificativ statistic pentru non-inferioritate

Progresia bolii și supraviețuirea globală la pacienți cu metastaze osoase secundare tumorilor solide

Progresia bolii a fost similară între denosumab și acidul zoledronic în toate trei studiile și în analiza prespecificată a tuturor celor trei studii combinate.

În studiile 1, 2 și 3, supraviețuirea globală a fost echilibrată între denosumab și acidul zoledronic la pacienții cu afecțiuni maligne în stadiu avansat cu interesare osoasă: pacienți cu cancer mamar (risc relativ și ÎI 95% a fost de 0,95 [0,81, 1,11]), pacienți cu cancer de prostată (risc relativ și ÎI 95% a fost de 1,03 [0,91, 1,17]) și pacienți cu alte tumori solide și mielom multiplu (risc relativ și ÎI 95% a fost de 0,95 [0,83, 1,08]). O analiză post-hoc în studiul 2 (pacienți cu alte tumori solide și mielom multiplu) a evaluat supraviețuirea totală pentru cele 3 tipuri de tumori utilizate pentru stratificare (cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici, mielom multiplu și altele). Supraviețuirea globală a fost mai lungă pentru denosumab în cazul cancerului pulmonar altul decât cel cu celule mici (risc relativ [ÎI 95%] de 0,79 [0,65, 0,95]; n = 702) și mai lungă pentru acidul zoledronic în mielomul multiplu (risc relativ [ÎI 95%] de 2,26 [1,13, 4,50]; n = 180) și similară între denosumab și acidul zoledronic în alte tipuri de tumori (risc relativ [ÎI 95%] de 1,08 [0,90, 1,30]; n = 894). Acest studiu nu a avut control pentru factorii de prognostic și pentru tratamentele antineoplazice. Într-o analiză combinată prespecificată a studiilor 1, 2 și 3, supraviețuirea totală a fost similară între denosumab și acidul zoledronic (risc relativ și ÎI 95% 0,99 [0,91, 1,07]).

Efectul asupra durerii

Timpul până la ameliorarea durerii (adică o scădere ≥ 2 puncte față de momentul inițial a scorului Brief Pain Inventory-Short Form [BPI-SF] pe scala durerii celei mai severe) a fost similar pentru denosumab și acidul zoledronic în fiecare studiu și în analizele integrate. Într-o analiză post-hoc a setului de date combinate, timpul median până la

agravarea durerii (> 4 puncte pe scala durerii celei mai severe) la pacienții fără durere sau cu durere ușoară la momentul inițial a fost întârziat pentru denosumab în comparație cu acidul zoledronic (198 față de 143 zile) ($p = 0,0002$).

Eficacitatea clinică la pacienți cu mielom multiplu

Denosumab a fost evaluat în cadrul unui studiu internațional, randomizat (1:1), dublu-orb, controlat activ, studiul 4, care a comparat denosumab cu acidul zoledronic la pacienți cu mielom multiplu nou diagnosticat.

În acest studiu, 1.718 pacienți cu mielom multiplu cu cel puțin o leziune osoasă au fost randomizați pentru a primi denosumab în doză de 120 mg pe cale subcutanată la fiecare 4 săptămâni (4QS) sau acid zoledronic în doză de 4 mg pe cale intravenoasă (i.v.) la fiecare 4 săptămâni (doză ajustată pentru funcția renală). Obiectivul principal a fost demonstrarea non-inferiorității față de tratamentul cu acid zoledronic în ceea ce privește durata până la apariția primului eveniment asociat sistemului osos (EASO) în cadrul studiului. Obiectivele secundare au inclus superioritatea în ceea ce privește durata până la primul EASO, superioritatea până la primul și până la următoarele EASO și supraviețuirea globală. Un EASO a fost definit prin oricare din următoarele: fractură patologică (la nivel vertebral sau nu), iradiere la nivel osos (inclusiv prin utilizarea de izotopi radioactivi), intervenție chirurgicală la nivel osos sau compresia medulară la nivelul coloanei vertebrale.

În ambele brațe de tratament, 54,5% dintre pacienți urmau să fie supuși transplantului autolog de celule stem din sângele periferic (CSSP), 95,8% dintre pacienți utilizau/intenționau să utilizeze un agent terapeutic de nouă generație împotriva mielomului (terapiile noi includ bortezomibul, lenalidomida sau talidomida) ca terapie de linia întâi și 60,7% dintre pacienți avuseseră anterior un EASO. Proporția pacienților din ambele brațe cu boală în stadiul I, stadiul II și stadiul III conform SSI la momentul diagnosticului era de 32,4%, 38,2% și, respectiv, de 29,3%.

Numărul median de doze administrate a fost 16 pentru denosumab și 15 pentru acidul zoledronic. Rezultatele privind eficacitatea din studiul 4 sunt prezentate în figura 2 și în tabelul 2.

Tabel 2: Rezultate privind eficacitatea pentru denosumab comparativ cu acidul zoledronic la pacienți cu mielom multiplu nou diagnosticat

Multiplu nea diagnosticat		
	Denosumab (N = 859)	Acid zoledronic (N = 859)
Primul EASO		
Număr de pacienți care au prezentat EASO (%)	376 (43,8)	383 (44,6)
Durata mediană până la apariția EASO (luni)	22,8 (14,7, NE)	23,98 (16,56, 33,31)
Risc relativ (ÎI 95%)	0,98 (0,85, 1,14)	
Primul și următoarele EASO		
Număr mediu de evenimente/pacient	0,66	0,66
Raportul ratelor de incidență (ÎI 95%)	1,01 (0,89, 1,15)	
Rata de morbiditate scheletică pe an	0,61	0,62

Primul EASO sau HCM		
Durată mediană (luni)	22,14 (14,26, NE)	21,32 (13,86, 29,7)
Risc relativ (Î 95%)	0,98 (0,85, 1,12)	
Prima iradiere la nivel osos		
Risc Relativ (Î 95%)	0,78 (0,53, 1,14)	
Supraviețuirea globală		
Risc Relativ (Î 95%)	0.90 (0.70, 1.16)	

NE = nu se poate estima

HCM = hipercalcemie secundară malignității

Profilul de siguranță

Profilul global de siguranță este similar în toate indicațiile aprobate pentru denosumab.

În timpul administrării denosumab, a fost raportată foarte frecvent hipocalcemia, în principal în timpul primelor 2 săptămâni de tratament. Hipocalcemia poate fi simptomatică și severă. Scăderile concentrațiilor de calciu au fost în general rezolvate corespunzător prin suplimentarea calciului și vitaminei D. Cea mai frecventă reacție adversă cu denosumab este durerea musculo-scheletală. Au fost observate frecvent cazuri de osteonecroză a maxilarului la pacienții care utilizează denosumab.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Următoarea convenție a fost utilizată pentru clasificarea reacțiilor adverse pe baza frecvenței incidențelor din patru studii clinice de fază III, două studii clinice de fază II și experiența de după punerea pe piață (vezi Tabelul 3): foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/1.000$), foarte rare ($< 1/10.000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență și clase de aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 3: Reacțiile adverse raportate la pacienți cu afecțiuni neoplazice în stadiu avansat cu interesare osoasă, cu mielom multiplu sau cu tumoră osoasă cu celule gigant

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Categoria de frecvență	Reacții adverse
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	Frecvente	Afecțiuni maligne primare noi
Tulburări ale sistemului imunitar	Rare	Hipersensibilitate la medicament
	Rare	Reacție anafilactică
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Hipocalcemie
	Frecvente	Hipofosfatemie
	Mai puțin frecvente	Hipercalcemie după întreruperea tratamentului la pacienții cu tumoră osoasă cu celule gigant
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte frecvente	Dispnee

Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Diaree
	Frecvente	Extracție dentară
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Hiperhidroză
	Mai puțin frecvente	Erupții lichenoid postmedicamentoase
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Durere musculo-scheletică
	Frecvente	Osteonecroză de maxilar
	Mai puțin frecvente	Fracturi femurale atipice
	Cu frecvență necunoscută	Osteonecroză a canalului auditiv extern

Descrierea anumitor reacții adverse

Hipocalcemie

În studii clinice de prevenție a evenimentelor asociate sistemului osos (EASO) a fost observată o incidență mai mare a hipocalcemiei în rândul subiecților tratați cu denosumab comparativ cu cei tratați cu acid zoledronic.

Cea mai mare incidență a hipocalcemiei a fost observată în cadrul unui studiu clinic de fază III la pacienți cu mielom multiplu. Hipocalcemia a fost raportată la 16,9% dintre pacienții tratați cu denosumab și la 12,4% dintre pacienții tratați cu acid zoledronic. O proporție de 1,4% dintre pacienții tratați cu denosumab și 0,6% dintre pacienții tratați cu acid zoledronic au prezentat o scădere de gradul 3 a calcemiei. O proporție de 0,4% dintre pacienții tratați cu denosumab și 0,1% dintre pacienții tratați cu acid zoledronic au prezentat o scădere de gradul 4 a calcemiei.

În trei studii clinice de fază III controlate activ, la pacienți cu afecțiuni maligne în stadiu avansat cu interesare osoasă, hipocalcemia a fost raportată la 9,6% dintre pacienții tratați cu denosumab și 5,0% dintre pacienții tratați cu acid zoledronic.

Aproximativ 2,5% dintre pacienții tratați cu denosumab și 1,2% din pacienții tratați cu acid zoledronic au prezentat o scădere de gradul 3 a calcemiei. 0,6% dintre pacienții tratați cu denosumab și 0,2% dintre pacienții tratați cu acid zoledronic au prezentat o scădere de gradul 4 a calcemiei.

În două studii clinice de fază II cu un singur braț, la pacienți cu tumoră osoasă cu celule gigant, s-a raportat hipocalcemia la 5,7% pacienți. Niciunul dintre evenimentele adverse nu a fost considerat grav.

În cadrul experienței de după punerea pe piață au fost raportate cazuri simptomatice severe de hipocalcemie (inclusiv cazuri letale), majoritatea cazurilor apărând în primele săptămâni de la inițierea tratamentului. Exemple de manifestări clinice ale hipocalcemiei simptomatice severe au inclus prelungirea intervalului QT, tetanie, convulsii și status mental alterat (inclusiv comă). Simptomele de hipocalcemie din studiile clinice au inclus parestezii sau rigiditate musculară, contracturi musculare anormale, spasme și crampe musculare.

Osteonecroza de maxilar (ONM)

În studiile clinice, incidența ONM a fost mai mare cu cât durata expunerii a fost mai mare; ONM a fost diagnosticată de asemenea după oprirea tratamentului cu denosumab, majoritatea cazurilor apărând în cursul a 5 luni după ultima doză. Pacienții cu antecedente de ONM sau osteomielită a maxilarului, afecțiuni active dentare sau

ale maxilarului care necesită chirurgie orală, intervenții chirurgicale dentare/orale nevindecate sau orice procedură dentară invazivă planificată au fost excluși din studiile clinice.

În studii clinice de prevenție a EASO a fost observată o incidență mai mare a ONM în rândul subiecților tratați cu denosumab comparativ cu cei tratați cu acid zoledronic. Cea mai mare incidență a ONM a fost observată în cadrul unui studiu de fază III la pacienți cu mielom multiplu. În faza de tratament dublu-orb a acestui studiu, prezența ONM a fost confirmată la 5,9% dintre pacienții tratați cu denosumab (durată mediană a expunerii de 19,4 luni; interval 1 - 52) și la 3,2% dintre pacienții tratați ajustată a ONM confirmată în grupul tratat cu denosumab (durată mediană a expunerii de 19,4 luni; interval 1 - 52) a fost de 2,0 la 100 pacient-ani pe parcursul primului an de tratament, de 5,0 în cel de al doilea an și, ulterior, 4,5. Durata mediană până la apariția ONM a fost de 18,7 luni (interval: 1 - 44).

În etapele primare de tratament din cadrul a trei studii clinice de fază III controlate active, la pacienți cu afecțiuni maligne în stadiu avansat cu interesare osoasă, ONM a fost confirmată la 1,8% dintre pacienții tratați cu denosumab (expunere mediană de 12,0 luni; interval 0,1 - 40,5) și 1,3% dintre pacienții tratați cu acid zoledronic. Caracteristicile clinice ale acestor cazuri au fost asemănătoare între grupurile de tratament. La subiecții cu ONM confirmată, majoritatea (81% în ambele grupuri de tratament) au avut antecedente de extracții dentare, igienă orală precară și/sau utilizare de dispozitive dentare. Majoritatea subiecților erau la momentul respectiv sau au fost tratați în antecedente cu chimioterapie.

Studiile clinice la pacienții cu cancer de sân sau cancer de prostată au inclus o extensie a fazei de tratament cu denosumab (expunerea globală mediană de 14,9 luni; interval 0,1 - 67,2). ONM a fost confirmată la 6,9% dintre pacienții cu cancer de sân și cancer de prostată în cursul tratamentului din faza de extensie.

Incidența globală pacient-an ajustată a ONM confirmată a fost de 1,1 la 100 pacient-ani în timpul primului an de tratament, 3,7 în timpul celui de al doilea an și 4,6 ulterior. Durata mediană de apariție a ONM a fost de 20,6 luni (interval: 4 - 53).

Un studiu nerandomizat, retrospectiv, observațional efectuat la 2.877 pacienți cu cancer tratați cu denosumab sau acid zoledronic în Suedia, Danemarca și Norvegia a arătat că proporțiile incidenței ONM confirmate medical la 5 ani au fost de 5,7% (ÎI 95%: 4,4, 7,3; durată mediană de urmărire de 20 luni [interval 0,2-60]) într-o cohortă de pacienți tratați cu denosumab și de 1,4% (ÎI 95%: 0,8, 2,3; durată mediană de urmărire de 13 luni [interval 0,1-60]) într-o cohortă separată de pacienți tratați cu acid zoledronic. Proporția incidenței ONM la cinci ani în rândul pacienților care au trecut de la tratamentul cu acid zoledronic la tratamentul cu denosumab a fost de 6,6% (ÎI 95%: 4,2, 10,0; durată mediană de urmărire de 13 luni [interval 0,2-60]).

Într-un studiu clinic de fază III la pacienți cu cancer de prostată fără metastaze (un grup de pacienți la care denosumab nu este indicat), cu o durată de expunere la tratament de până la 7 ani, incidența pacient-an ajustată a ONM confirmată a fost de 1,1 la 100 pacient-ani în timpul primului an de tratament, 3,0 în timpul celui de al doilea an și 7,1 ulterior.

Într-un studiu clinic deschis de fază II de lungă durată la pacienți cu tumoră osoasă cu celule gigant (Studiul 6), ONM a fost confirmată la 6,8% dintre pacienți, incluzând un adolescent (număr median de 34 doze; interval 4 - 116). La finalizarea studiului, timpul median petrecut în cadrul studiului, incluzând etapa de urmărire de siguranță, a fost de 60,9 luni (interval: 0 - 112,6). Incidența pacient-an ajustată a ONM confirmată a fost de 1,5 la 100 pacient-ani global (0,2 la 100 pacient-ani în timpul primului an de tratament, 1,5 în timpul celui de al doilea an, 1,8 în timpul celui de al treilea an, 2,1 în timpul celui de al patrulea an, 1,4 în timpul celui de al cincilea an și 2,2 ulterior). Durata mediană de apariție a ONM a fost de 41 luni (interval: 11 - 96).

Reacții de hipersensibilitate legate de administrarea medicamentului

În cadrul experienței de după punerea pe piață a medicamentului, au fost raportate cazuri rare de reacții anafilactice la pacienții tratați cu denosumab.

Fracturi femurale atipice

În timpul studiilor clinice, fracturile femurale atipice au fost raportate mai puțin frecvent la pacienții tratați cu denosumab, iar riscul a crescut cu cât durata tratamentului a fost mai mare. Au avut loc evenimente în timpul tratamentului și până la 9 luni după întreruperea tratamentului.

Durerea musculo-scheletică

În perioada de după punerea pe piață, la pacienții cărora li se administrează denosumab, s-a raportat durere musculo-scheletică, inclusiv cazuri severe. În studiile clinice, durerea musculo-scheletică a fost foarte frecventă în ambele grupuri de tratament și în cel în care s-a administrat denosumab și în cel în care s-a administrat acid zolendronic. Durerea musculo-scheletică care conduce la întreruperea tratamentului din studiu a fost mai puțin frecventă.

Malignitate primară nouă

În primele etape de tratament dublu orb din cadrul a patru studii clinice de fază III controlate activ, efectuate la pacienți cu afecțiuni maligne în stadiu avansat cu interesare osoasă, a fost raportată o malignitate primară nouă la 54/3 691 (1,5%) dintre pacienții tratați cu denosumab (durată mediană a expunerii de 13,8 luni; interval: 1,0–51,7) și la 33/3 688 (0,9%) dintre pacienții tratați cu acid zoledronic (durată mediană a expunerii de 12,9 luni; interval: 1,0–50,8).

Incidența cumulată la un an a fost de 1,1% pentru denosumab, respectiv de 0,6% pentru acidul zoledronic.

Nu s-a evidențiat niciun tipar corelat cu tratamentul în cazul tipurilor individuale de cancer sau al grupelor de cancer.

Erupții lichenoide postmedicamentoase

După punerea pe piață au fost raportate erupții lichenoide postmedicamentoase (de exemplu reacții asemănătoare cu lichenul plan).

Copii și adolescenți

Denosumab a fost studiat într-un studiu clinic deschis în care s-au înrolat 28 adolescenți cu perioada de creștere finalizată, cu tumoră osoasă cu celule gigant. Pe baza acestor date limitate, profilul evenimentelor adverse pare a fi similar cu cel al adulților.

După punerea pe piață, la copii și adolescenți s-a raportat hipercalcemie semnificativă clinic după întreruperea tratamentului.

PRECIZĂRI SETS PRIVIND MEDICAMENTUL RAMBURSAT CU DCI DENOSUMABUM

Conform HG nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare, *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, medicamentul cu DCI Denosumabum este inclus în Sublista C, „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%”, Secțiunea C2, „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc”, P3: Programul național de oncologie, **la poziția 160**. Pentru această poziție, medicamentul cu DCI Denosumabum are alocat simbolul „**Ω” aferent terapiilor care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății, conform contractelor cost-volum încheiate.*

Conform OMS/CNAS nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare, protocolul aprobat pentru DCI DENOSUMABUM (XGEVA) este următorul:

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 313 cod (M05BX04): DCI DENOSUMAB (XGEVA)*)

*) Introdus prin O. Nr. 1.206/233/2022 de la data de 26 aprilie 2022.

1. Indicația terapeutică (face obiectul unui contract cost volum):

Denosumab (Xgeva) este indicat pentru prevenirea evenimentelor asociate sistemului osos (fractură pe os patologic, necesitatea radioterapiei la nivel osos, compresie a nervului periferic la nivelul coloanei vertebrale sau intervenție chirurgicală la nivel osos) la adulți cu afecțiuni neoplazice maligne, în stadiu avansat, cu interesare osoasă (prezența determinărilor secundare osoase).

2. Criterii de includere:

- Vârsta peste 18 ani;
- ECOG 0-2, însă medicamentul poate fi prescris în situații particulare, pentru pacienți cu ECOG 3-4, la care beneficiul tratării uneia dintre indicațiile mai sus menționate, depășește eventualele riscuri.
- diagnostic de metastaze (determinări secundare) osoase secundare tumorilor maligne solide sau hematopatiilor maligne (ex: mielom multiplu).

3. Criterii de excludere/întrerupere:

- Hipocalcemie netratată, severă
- Leziuni de chirurgie dentară/orală nevindecate sau alte leziuni inflamatorii severe la acest nivel (va fi apreciat de către medicul curant raportul beneficii/riscuri - este mai mult o atenționare decât un criteriu de excludere).

- Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare din excipienți - afecțiuni ereditare rare (dar cunoscute la un anumit pacient) de intoleranță la fructoză.

- Sarcină sau alăptare

- Pacienții la care se suspicionează o fractură femurală atipică trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu denosumab și obligatoriu va urma o evaluare multidisciplinară, medic curant oncolog împreună cu, cel puțin, medici specialiști ortopedie și radioterapie.

4. Durata tratamentului:

Indefinit, atâta timp cât raportul beneficiu/risc este favorabil.

Progresia bolii de bază (a cancerului solid sau hematologic) nu trebuie să reprezinte un motiv de întrerupere a tratamentului cu denosumab.

Eficacitatea denosumab a fost demonstrată și la pacienții care au prezentat evenimente asociate sistemului osos, pentru prevenirea evenimentelor subsecvente.

5. Modalitate de administrare:

Doza recomandată este de 120 mg administrată sub forma unei injecții subcutanate unice, o dată la fiecare 4 săptămâni la nivelul coapsei, abdomenului sau a porțiunii superioare a brațului. Suplimentarea cu cel puțin 500 mg calciu și 400 UI vitamină D zilnic este necesară la toți pacienții, cu excepția cazului în care este prezentă hipercalcemia.

6. Monitorizare:

- Imagistic: prin examen CT/RMN sau scintigrafie (are dezavantajul de a nu se putea repeta de foarte multe ori)

- Biologic: cel puțin hemoleucograma, calcemia, fosfataza alcalină, creatinina - se recomandă a fi efectuate lunar, înainte de fiecare nouă administrare a denosumab. Orice altă analiză va fi efectuată în funcție de aprecierea și la recomandarea medicului curant.

- Evaluare stomatologică: inițial, înainte de inițierea tratamentului cu denosumab, apoi ulterior, periodic - la recomandarea medicului curant (la 3 - 6 sau 12 luni, în funcție de particularitățile pacientului respectiv și evoluția afecțiunii oncologice)

Inițierea tratamentului/unei cure noi de tratament trebuie întârziată la pacienții cu leziuni deschise ale țesuturilor moi sau ale cavității bucale nevindecate.

În evaluarea riscului pentru dezvoltarea Osteo-necrozei de mandibula (ONM) sau maxilar trebuie luați în considerare următorii factori de risc:

- prezența cancerului,
- comorbidități (de exemplu anemie, coagulopatii, infecții),
- fumatul,
- tratamente sistemice concomitente: corticosteroizi, chimioterapie, inhibitorii angiogenezei
- radioterapie la nivelul capului și gâtului,
- igienă orală precară,
- boală periodontală,
- proteză mobilă ajustată incorect,
- afecțiuni dentare preexistente,
- proceduri dentare invazive (cum ar fi extracțiile dentare).

Posibilitatea apariției osteonecrozei canalului auditiv extern trebuie luată în considerare la pacienții tratați cu denosumab care prezintă simptome auriculare, inclusiv infecții cronice la nivelul urechii.

7. Prescriptori: Inițierea tratamentului și continuarea acestuia vor fi efectuate de către medicii din specialitatea oncologie medicală sau hematologie.

2. CALCULUL COSTURILOR TERAPIEI

Conform OMS 1353/30.07.2022 ce modifică și completează OMS nr. 861/2014, Anexa nr. 2,

I. Metodologia de evaluare a tehnologiilor medicale privind includerea 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 a

medicamentelor corespunzătoare DCI-urilor noi, precum și privind extinderea indicațiilor medicamentelor corespunzătoare DCI-urilor compensate, etapa A, punctul 2¹:

“2¹.*) Pentru un DCI compensată în Listă, cu decizie de includere condiționată, pentru care există în derulare un contract cost-volum/cost-volum-rezultat, al cărei medicament de referință cumulativ și-a pierdut exclusivitatea datelor și nu mai beneficiază de protecție în baza brevetului și/sau a certificatului de protecție suplimentară și genericul/genericile acestuia, respectiv biosimilarul/biosimilarele acestuia îndeplinește/ îndeplinesc condițiile de comercializare pe teritoriul României, ANMDMR inițiază procesul de evaluare după primirea cererii, întocmită conform modelului prevăzut în anexa nr. 4 la ordin, de către un deținător de autorizație de punere pe piață pentru generic/biosimilar, sau ca urmare a sesizării acesteia de către Ministerul Sănătății sau Casa Națională de Asigurări de Sănătate.

*) Pct. 2¹ a fost introdus prin O. nr. 1.353/2020 de la data de 31 iulie 2020”.

În acest sens, ca urmare a depunerii cererii de evaluare de către reprezentantul legal al deținătorului autorizației de punere pe piață, Media Kompas SRL, pentru medicamentul cu DCI DENOSUMABUM (medicamentul de referință cu DC Xgeva), pentru care există în derulare un contract cost-volum, și care și-a pierdut exclusivitatea datelor și nu mai beneficiază de protecție în baza brevetului, iar genericul acestuia, medicamentul cu DC OSEVELT îndeplinește condițiile de comercializare pe teritoriul României, ANMDMR prin Serviciul de Evaluare Tehnologii de Sănătate inițiază procedura de evaluare conform Tabelului nr. 9 din Ordinul nr. 861/2014 actualizat.

Conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 5994/2024 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. 571/19.06.2025, prețul cu amănuntul maximal cu TVA este următorul:

Mărimea ambalajului	XGEVA - Cutie x 1 flacon din sticlă ce conține 120 mg denosumab în 1.7ml soluție injectabilă (3 ani)
Concentrație	70 mg/ml
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	1.181,22
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	1.181,22

Prețul conform avizului de preț aprobat de Ministerul Sănătății nr. 502336/22.04.2025 este următorul:

Mărimea ambalajului	OSENVELT - Cutie cu 1 flac. din sticlă ce conține 120 mg denosumab în 1,7 ml sol. inj.
Concentrație	70 mg/ml
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	959,15
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	959,15

Calculul costurilor terapiei cu DC Osenvelt

Conform RCP:

Doza recomandată este de 120 mg administrată sub forma unei injecții subcutanate unice, o dată la fiecare 4 săptămâni la nivelul coapsei, abdomenului sau a porțiunii superioare a brațului.

Cost terapie anual: $13 \times 959,15 = 12.468,95$ lei

Calculul costurilor terapiei cu DC Xgeva

Conform RCP:

Doza recomandată este de 120 mg administrată sub forma unei injecții subcutanate unice, o dată la fiecare 4 săptămâni la nivelul coapsei, abdomenului sau a porțiunii superioare a brațului.

Cost terapie anual: $13 \times 1.181,22 = 15.355,86$ lei

Tabelul 4: Impact bugetar

	OSENVELT 120 mg	XGEVA 120 mg
Cost terapie anual	12.468,95 lei	15.355,86 lei
Impact bugetar (%)	-18,80%	

Din compararea costului anual al terapiei cu medicamentul biosimilar (Osenvelt) față de medicamentul de referință (Xgeva) se constată un **impact bugetar negativ de -18,80%** pentru indicația terapeutică de la punctul 1.9.

Observație

Menționăm faptul că, în calculul costurilor terapiei nu s-au luat în considerare și situațiile când sunt necesare ajustări ale dozelor, întrucât nu deținem date disponibile din practica clinică națională referitoare la procentul de pacienți care ar necesita ajustări ale dozelor, atât în cazul terapiei cu medicamentul evaluat, cât și în cazul terapiei cu medicamentul comparator, conform precizărilor din RCP. Calculul costurilor terapiei s-a realizat pe baza dozelor recomandate ale comparatorului și medicamentului evaluat, conform ordinului amintit anterior.

3. PUNCTAJ

Tabelul nr. 9 - Criterii de evaluare a medicamentelor corespunzătoare unei DCI compensate în Listă, cu decizie de includere condiționată, pentru care există în derulare un contract cost-volum/cost-volum-rezultat, care cumulativ și-au pierdut exclusivitatea datelor și nu mai beneficiază de protecție în baza brevetului și/sau a certificatului de protecție suplimentară și genericul/genericele acestuia, respectiv biosimilarul/biosimilarele acestuia îndeplinește/îndeplinesc condițiile de comercializare pe teritoriul României

Criterii de evaluare	Punctaj
1. Estimarea impactului bugetar	
1.1. Generice care au DCI compensată în Listă cu decizie de includere condiționată, biosimilare care au DCI compensată în Listă, cu decizii de includere condiționată, care generează mai mult de 30% economii față de medicamentul aflat în cost-volum/cost-volum-rezultat pentru generic, respectiv mai mult de 15% economii pentru biosimilar, per pacient, per an	30
2. Punctajul obținut de medicamentul cu DCI compensată în Listă pe decizia de includere condiționată în Listă, în baza căreia s-a încheiat un contract cost-volum/cost-volum-rezultat	70
TOTAL	100

Notă: Cele 70 de puncte au fost acordate în cazul raportului de evaluare a medicamentului cu DC Xgeva 120 mg soluție injectabilă (DCI Denosumabum) pentru indicația terapeutică: „prevenirea evenimentelor asociate sistemului osos (fractură patologică, iradiere la nivel osos, compresie la nivelul coloanei vertebrale sau intervenție chirurgicală la nivel osos) la adulți cu afecțiuni maligne în stadiu avansat, cu interesare osoasă”, care fac obiectul contractelor cost-volum încheiate în urma deciziei ANMDMR nr. 358/07.04.2021 de **includere condiționată** în Listă.

4. CONCLUZIE

În concluzie, conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DC Osenvelt 120 mg soluție injectabilă (DCI DENOSUMABUM)**, pentru indicația terapeutică: „Prevenirea evenimentelor asociate sistemului osos (fractură patologică, iradiere la nivel osos, compresie la nivelul coloanei vertebrale sau intervenție chirurgicală la nivel osos) la adulți cu afecțiuni maligne în stadiu avansat, cu interesare osoasă”, întrunește **punctajul de includere necondiționată** 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 C2, „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc”, P3: Programul național de oncologie.

5. RECOMANDĂRI

Recomandăm **eliminarea adnotării cu semnul „Ω”** a medicamentului cu DCI DENOSUMABUM din HG nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare, listat la poziția nr. 160 în cadrul Sublistei C, Secțiunea C2, P3: Programul național de oncologie.

Referințe bibliografice:

1. RCP Xgeva (Xgeva, INN-denosumab)
2. RCP Osenvelt (Osenvelt, INN-denosumab)
3. EPAR Xgeva (Xgeva, INN-denosumab)
4. EPAR Osenvelt (Osenvelt, INN-denosumab)

Raport finalizat în data de: 26.06.2025

Director general DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

Șef Serviciu SETS
Medic Sp. Mihaela-Lavinia Popescu