



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: PARATHYROID HORMONE

INDICAȚIA: *tratament adăugat la pacienții adulți cu hipoparatiroidism cronic, care nu poate fi controlat în mod adecvat doar cu terapia standard*

Data depunerii dosarului

28.07.2020

Numărul dosarului

12034

PUNCTAJ: 75



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Parathyroid hormone

1.2. DC: Natpar 100 micrograme/doza, Natpar 75 micrograme/doza, Natpar 50 micrograme/doza, Natpar 25 micrograme/doza

1.3. Cod ATC: HO5AA03

1.4. Data eliberării APP: 24.04.2017

1.5. Deținătorul de APP: Shire Pharmaceuticals Ireland LTD

1.6. Tip DCI: orfană

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

Forma farmaceutică	Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Concentrația	25 micrograme, 50 micrograme, 75 micrograme, 100 micrograme
Calea de administrare	Administrare subcutanată
Mărimea ambalajului	NATPAR 100 micrograme/doza Cutie cu 2 stilouri inj. (pen-uri) preumplute; fiecare stilou conține 1400 micrograme hormon paratiroidian sub forma de pulb. + 1000 microlitri solv., corespunzător la 14 doze (3 ani) NATPAR 25 micrograme/doza Cutie cu 2 stilouri inj. (pen-uri) preumplute; fiecare stilou conține 350 micrograme hormon paratiroidian sub forma de pulb. + 1000 microlitri solv., corespunzător la 14 doze (3 ani) NATPAR 50 micrograme/doza Cutie cu 2 stilouri inj. (pen-uri) preumplute; fiecare stilou conține 700 micrograme hormon paratiroidian sub forma de pulb. + 1000 microlitri solv., corespunzător la 14 doze (3 ani) NATPAR 75 micrograme/doza Cutie cu 2 stilouri inj. (pen-uri) preumplute; fiecare stilou conține 1050 micrograme hormon paratiroidian sub forma de pulb. + 1000 microlitri solv., corespunzător la 14 doze (3 ani)

1.8.1. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1165 din 1 iulie 2020 :

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	NATPAR 25 micrograme 29171,89 Lei
	NATPAR 50 micrograme 29171,89 Lei
	NATPAR 75 micrograme 29171,89 Lei
	NATPAR 100 micrograme 29171,89 Lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	NATPAR 25 micrograme 14585,945 Lei
	NATPAR 50 micrograme 14585,945 Lei
	NATPAR 75 micrograme 14585,945 Lei
	NATPAR 100 micrograme 14585,945 Lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Parathyroid hormone:

Indicație terapeutică	Doza zilnică minimă	Doza zilnică medie (DDD)	Durata medie a tratamentului conform RCP
Natpar este indicat ca tratament adăugat la pacienții adulți cu hipoparatiroidism cronic, care nu poate fi controlat în mod adecvat doar cu terapia standard	Tratamentul trebuie inițiat cu o doză de 50 micrograme, o dată pe zi, administrată prin injectare subcutanată la nivelul coapsei (a se injecta alternativ, în fiecare zi, în cealaltă coapsă). Dacă valoarea calciului seric înainte de administrare este >2,25 mmol/l, poate fi luată în considerare o doză inițială de 25 micrograme.	Doza de Natpar poate fi crescută în trepte de 25 de micrograme, la interval de aproximativ 2 până la 4 săptămâni, până la o doză zilnică maximă de 100 de micrograme. Stabilirea treptată a dozei în sens descrescător, până la doza minimă de 25 de micrograme, poate avea loc în orice moment.	Întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului cu Natpar trebuie să fie asociată cu monitorizarea valorilor calciului seric și ajustarea, dacă este necesară, a surselor exogene de calciu și/sau vitamina D activă

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Un studiu farmacocinetic efectuat la subiecți fără hipoparatiroidism a fost realizat la 6 bărbați și 6 femei cu insuficiență hepatică moderată [scor 7-9 pe scala Child-Pugh (Grad B)], în comparație cu un grup corespondent de 12 subiecți cu funcție hepatică normală. După

administrarea subcutanată a unei doze unice de 100 micrograme, media C_{max} și valorile C_{max} corectate pentru valoarea inițială au fost cu 18 % până la 20 % mai mari la pacienții cu insuficiență moderată decât la cei cu funcție normală. Nu au existat diferențe vizibile între cele 2 grupuri cu funcție hepatică diferită în ce privește profilul concentrației calciului seric total în timp. Nu se recomandă ajustarea dozei de Natpar la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Nu există date cu privire la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Insuficiență renală

Farmacocinetica după administrarea subcutanată a unei doze unice de 100 micrograme de Natpar a fost evaluată la 16 subiecți fără insuficiență renală [clearance-ul creatininei (Cl_{cr}) > 80 ml/min] și la 16 subiecți cu insuficiență renală. Concentrația maximă medie (C_{max}) a HPT după administrarea unei doze de 100 micrograme de hormon paratiroidian (ADNr) la subiecții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (Cl_{cr} 30 până la 80 ml/min) a fost cu aproximativ 23 % mai mare decât cea observată la subiecții cu funcție renală normală. Expunerea la HPT, măsurată prin ASCO-ultim și ASCO-ultim corectată pentru valoarea inițială a fost cu aproximativ 3,9 %, respectiv 2,5 % mai mare decât cea observată la subiecții cu funcție renală normală. Pe baza acestor rezultate, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (Cl_{cr} 30-80 ml/min). Nu au fost efectuate studii la pacienții care efectuează ședințe de dializă renală. Nu există date cu privire la pacienții cu insuficiență renală severă.

Copii și adolescenți

Nu sunt disponibile date privind farmacocinetica la copii și adolescenți.

Vârștnici

Studiile clinice cu Natpar nu au inclus un număr suficient de subiecți cu vârsta de 65 de ani și peste pentru a determina dacă răspunsul acestor subiecți este diferit de răspunsul subiecților mai tineri.

Sexul

În studiul REPLACE nu au fost observate diferențe relevante legate de sex.

Greutatea

Nu sunt necesare ajustări ale dozei în funcție de greutatea corporală.

2. GENERALITAȚI PRIVIND HIPOPARATIROIDISMUL

Hipoparatiroidismul este o tulburare endocrină rară determinat de insuficiența de parathormon, consecință a hipofuncției glandelor paratiroide care poate fi idiopatic sau dobândit. Forma idiopatică poate fi rezultatul unei boli autoimune sau absenței congenitale a glandelor paratiroide. Formele dobândite de hipoparatiroidism se datorează extirpării accidentale (în timpul tiroidectomiilor) sau voite (într-un hiperparatiroidism) a glandelor paratiroide. Hipoparatiroidismul are ca rezultat scăderea calciului seric și creșterea fosforului seric cu hiperexcitabilitate neuro – musculară.

Parathormonul este un hormon exclusiv hipercalcemiant și hiperfosfaturiant, activitatea sa manifestându-se la trei niveluri:

- la nivelul osos: parathormonul accelerează remanierea osoasă având o activitate predominant osteolitică; el activează osteoclastele favorizând apariția lacunelor de rezorbție osoasă cu eliberarea Ca^{2+}
- la nivelul rinichiului: parathormonul favorizează reabsorbția tubulară de calciu; diminuează reabsorbția tubulară de fosfor și a ionilor de H^+ , Mg^{2+} ; activează 1- α -hidroxilaza renală care asigură activarea 25-hidroxi-colecalciferolului în derivat dihidroxilat.
- la nivel intestinal: parathormonul crește indirect absorbția de Ca^{2+} prin intermediul 1,25 hidroxi-colecalciferolului; această absorbție poate fi antagonizată de glucocorticoizi (cortizol).

Prin aceste efecte, parathormonul are un rol foarte important în metabolismul calcic, alături de vitamina D și calcitonina secretată de glanda tiroidă. Trebuie remarcat faptul că secreția de parathormonul nu este reglată de către hipofiză, ci de către nivelul calciului seric: orice scădere a calcemiei determină stimularea secreției de parathormonul și, invers, orice creștere a calcemiei determină inhibarea secreției de parathormon.

Etiologia hipoparatiroidismului

Hipoparatiroidii congenitale:

- sindromul Di George (este o boală genetică rară, care se caracterizează prin aplazie sau hipoplazie congenitală a timusului și paratiroidelor care poate fi însoțită de o serie de malformații cardiace, anomalii faciale, hipocalcemie, tulburări la nivelul sistemului imun, dificultăți de învățare, retard mintal ușor, tulburări psihice);
- agenezia izolată a glandei paratiroide.

Hipoparatiroidii funcționale:

- hipoparatiroidism tranzitoriu la nou născuți (consecința unei imaturități fetale datorită tratamentului cu calciu și vitamina D₃ urmat de mamă în ultimele luni de sarcină sau prezenței la mamă a unui hiperparatiroidism care trebuie explorat);
- după ablația paratiroidelor hiperfuncționale;
- hipocalcemiile funcționale în cadrul deficitului de magneziu.

Hipoparatiroidiile lezionale:

- este mult mai frecvent la sexul feminin, probabil corelat cu frecvența mai mare a patologiei tiroidiene;
- hipoparatiroidiile inflamatorii (care apar după supurații ale lojei tiroidiene în cadrul tiroiditelor);
- hipoparatiroidiile iatrogene pot fi: sechele ale chirurgiei tiroidiene pentru cancer sau pentru boala Basedow, sechele ale radioterapiei, consecințe ale tratamentului cu Iod 131 a bolii Basedow, urmarea cobaltoterapiei sau Iod 131 terapiei pentru cancer.

Hipoparatiroidismul idiopatic :

- are în general o cauză autoimună.
- lezarea autoimună a paratiroidelor este atestată prin prezența anticorpilor anti – paratiroidă sau/și asocierea cu alte afecțiuni autoimune endocrine: diabet zaharat, boală Addison, hipotiroidie, anemie Biermer (anemia care apare deficitului de vitamină B₁₂).

Caracteristicile bolii

Insuficiența paratiroidiană sau tetania hipoparatiroidiană are tabloul clinic dominat de creșterea excitabilității neuromusculare. Manifestările clinice acute (sub formă de crize) și/sau latente sunt dependente de gradul de insuficiență paratiroidiană, obiectivat prin nivelul calciului din sânge. Ambele tipuri de manifestări se complică cu tulburări trofice.

1. Manifestările clinice acute:

Crizele de tetanie apar în general după un efort fizic sau după un stres, nivelul calciului din sânge fiind în general mai mic de 5 – 8 mg / dl. Sunt anunțate de o „aură” (semne premonitorii), manifestată prin tulburări senzitive ale extremităților și o stare de rău general. Criza se caracterizează prin tulburări neuromotorii care interesează atât musculatura striată cât și cea netedă și se manifestă sub formă de contracturi și/sau spasme musculare.

Contracturile musculare sunt de regulă simetrice și interesează în general extremitățile realizând aspecte clinice caracteristice: mână de mamoș, picior equin, faciesul în bot de știucă, hemitetanii. Aceste contracture nedureroase crează pacientului o stare de anxietate marcată, însoțită de transpirații reci. Contracturile musculaturii striate apar izolat sau în diverse asociații și se pot manifesta:

- prin contractura spastică a întregii musculaturi striate sau convulsii generalizate tonico – clonice însoțite sau nu de pierderea conștienței;
- izolat sau acompaniind contracturile musculaturii striate pot apărea spasme ale musculaturii netede viscereale care sunt responsabile de manifestări clinice cum ar fi: laringospasmul, spasmele esofagiene, spasmele faringiene, pilorice, colicile intestinale, biliare, renale, bronhospasmul cu crize de astm bronșic.

2. Manifestările clinice ale tetaniei latente:

Acestea sunt reprezentate de parestezii la nivelul extremităților, față și gât, tipice pentru hipoparatiroidie a căror manifestare clinică în general este latentă. Semnele de hiperexcitabilitate neuro – musculară pot fi puse în evidență (provocate) printr-o serie de manevre:

Semnul Chvostek: percuția la jumătatea distanței dintre tragus și comisura bucală determină trei tipuri de răspunsuri:

- tip I – ridicarea buzei superioare;
- tip II – ridicarea buzei superioare și a aripiei nasului de aceeași parte;

- tip III – contractura hemifetei respective.

Acest semn este pozitiv în procent de 15 % din femeile normale, dar, în momentul în care are loc o contractură a majorității mușchilor faciali, se consideră un semn major de hipocalcemie.

Manevra Trousseau: compresiunea cu un tensiometru ce depășește valoarea normală a tensiunii arteriale sistolice cu 5 cm Hg, pentru 3 minute, determină apariția mâinii de mamoș în timpul compresiunii sau la suprimarea acesteia. Acest semn se consideră pozitiv, când apare spasmul carpo – pedal însoțit de amorțeli dureroase.

Manevra hiperpneei provocate: respirația amplă pe durata a trei minute poate declanșa o criză generalizată la pacientul cu tetanie. Această probă poate de asemenea să sensibilizeze manevrele Chwostek și Trousseau.

Alte semne clinice sunt: căutarea hiperreflectivității osteotendinoase, semnul Lust (care constă în percuția nervului sciatic popliteu extern la nivelul capului peronier determină flectarea și abducția bruscă a labeli piciorului), semnul Weiss (care constă în contracția mușchiului orbicular al pleoapei superioare la percuția unghiului extern al ochiului).

3. Manifestările cronice ale hipoparatiroidismului sunt determinate de hipocalcemia prelungită și se traduc printr-o serie de tulburări trofice:

- tulburări ale pielii și fanerelor: piele uscată și scuamoasă, unghii striate și casante cu leuconichii, păr uscat și friabil;
- tulburări dentare: smalț dentar fără luciu, gălbui, striat, erodat, dinți crenelați cu carii frecvente și casanți;
- tulburări oculare: cataracte sau cheratită în bandă;
- calcificări ale nucleilor bazali (boala Fahr);
- tulburări scheletice: creșterea densității osoase

Complicațiile hipoparatiroidismului

Insuficiența paratiroidiană este o suferință cronică. Din momentul diagnosticului, afecțiunea impune tratament și monitorizarea pacienților pentru tot restul vieții.

a) Complicații - Următoarele se datorează nivelurilor scăzute de calciu, dintre care majoritatea se pot îmbunătăți cu tratament:

- tetanie;
- paretezii;
- pierderea conștienței cu convulsii (crize de grand mal);
- dinți malformați (afectează smalțul și rădăcinile dentare);
- insuficiență renală;

- aritmii severe, insuficiență cardiacă:

b) Complicații ireversibile:

Diagnosticarea corectă și tratamentul ar putea preveni aceste complicații asociate cu hipoparatiroidismul. Odată ce acestea apar, tratamentul cu calciu și vitamina D nu le vor îmbunătăți.

- creștere oprită în evoluție la copii (statură scurtă);
- dezvoltarea mentală lentă la copii;
- depozitele de calciu din creier pot provoca probleme de echilibru și crize convulsive;
- cataractă.

Tratamentul în hipoparatiroidism urmărește înlăturarea simptomelor induse de hipocalcemie și creșterea calității vieții pacienților.

Tratamentul igieno-dietetic presupune administrarea unei diete bogată în lactate și săracă în fosfați. Dintre alimente, laptele și brânzeturile reprezintă cea mai importantă sursă alimentară de calciu.

Tratamentul profilactic se referă la o serie de precauții care trebuie luate în cursul operațiilor pe tiroidă și paratiroide.

Obiectivele tratamentului în insuficiența paratiroidiană sunt:

- normalizarea calcemiei sau cel puțin menținerea ei la valori apropiate de limita inferioară a normalului,
- dispariția simptomelor și semnelor clinice determinate de hipocalcemie,
- menținerea excreției urinare de calciu în limite normale,
- normalizarea fosforemiei, astfel încât produsul calciu-fosfat să fie sub $55\text{mg}^2 / \text{dl}^2$

Tratamentul de urgență, în criza de tetanie, trebuie instituit rapid. Scăderea calcemiei se combate cu calciu gluconic 10% administrat în injecție intravenoasă lent, 20 - 60 ml, dar doza poate fi și mai mare. Practic nu se scoate acul din venă până când nu se rezolvă criza de tetanie. Uneori este necesară continuarea administrării de calciu gluconic în perfuzie lentă cu ser sau glucoză. Se asociază întotdeauna și un sedativ injectabil intramuscular, cum ar fi Fenobarbital, Diazepam, Clorpromazină.

Tratamentul de fond se face prin administrarea preparatelor de calciu și vitamina D activată. Acest tratament are ca obiectiv menținerea calcemiei normale, prevenirea crizelor de tetanie și a complicațiilor determinate de hipocalcemiei.

Calciul necesar poate proveni din suplimente administrate oral sau din alimentație. Se recomandă un aport zilnic de calciu elemental de 800-2000 mg/zi, administrat în mai multe prize. Capacitatea de absorbție a calciului este limitată la 500 mg per administrare, de aceea se recomandă ca tratamentul să fie divizat în mai multe prize zilnice.

Calciul cel mai folosit este carbonatul de calciu. Este bine ca administrarea să se facă în timpul mesei sau după mâncare, eventual cu o băutură pe bază de citrice, pentru creșterea acidității gastrice, ce favorizează ionizarea și

absorbția calciului. Citratul de calciu se recomandă pacienților cu aclorhidrie sau celor ce folosesc antisecretozii gastrice.

Vitamina D se asociază obligatoriu preparatelor de calciu orale, preferabil sub formă activată, deoarece în insuficiența paratiroidiană este redusă hidroxilarea renală a vitaminei D, aceasta fiind dependentă de PTH. Se recomandă Alpha-D3 (Alpha-calcidol) 0,5-4 µg/zi sau Calcitriol în doză de 0,25-2 µg/zi.

Tratamentul substitutiv cu PTH intact (rhPTH(1-84)) sau analogi de PTH (rhPTH(1-34)) nu se recomandă de rutină. El poate fi prescris cazurilor la care nu se reușește menținerea calcemiei și calciuriei în limite normale cu terapia standard cu preparate de calciu și vitamina D activată și, deocamdată, nu a fost aprobat de forurile competente din Europa, ci doar de U.S. Food and Drug Administration (FDA) în SUA. Preparatul Natpar (rhPTH(1-84)) poate fi recomandat pacienților cu hipoparatiroidism la care hipocalcemia nu poate fi corectată doar prin administrarea suplimentelor de calciu și vitamina D activată. Natpar se administrează zilnic, injectabil subcutan, la nivelul coapsei, doza inițială fiind de 50 µg. Aprobarea FDA care permite utilizarea acestui preparat conține o atenționare specială legată de riscul crescut de osteosarcom ce a fost observat la șoarecii tratați cu rhPTH.

3. DOVEZI CLINICE NATPAR (EFICACITATE SI SIGURANTA)

Datele despre siguranța și eficacitatea clinică ale Natpar la adulții cu hipoparatiroidism derivă dintr-un studiu randomizat, controlat cu placebo și un studiu de extensie deschis. În aceste studii, Natpar a fost autoadministrat prin injectare subcutanată, în doze zilnice de 25-100 micrograme.

Studiul 1 – REPLACE

Obiectivul acestui studiu a fost de a menține valorile calciului seric prin administrarea de Natpar, concomitent cu reducerea sau substituirea calciului oral și a vitaminei D în formă activă. Studiul a fost un studiu multicentric, cu durată de 24 de săptămâni, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. În acest studiu, pacienții cu hipoparatiroidism cronic, care erau tratați cu calciu și forme active ale vitaminei D (metabolit sau analogi ai vitaminei D) au fost randomizați pentru tratament cu Natpar (n=84) sau administrare de placebo (n=40). Vârsta medie a fost de 47,3 ani (interval de la 19 la 74 de ani); 79 % au fost femei. Pacienții aveau hipoparatiroidism de 13,6 ani, în medie. La randomizare, dozele de forme active ale vitaminei D au fost reduse cu 50 %, iar pacienții au fost randomizați pentru tratament cu Natpar 50 micrograme pe zi sau administrare de placebo. Randomizarea a fost urmată de o fază de stabilire treptată a dozei de Natpar, cu durată de 12 săptămâni, și o fază de menținere a dozei de Natpar, cu durată de 12 săptămâni. 90 % dintre pacienții randomizați au finalizat 24 de săptămâni de tratament.

Pentru analiza de eficacitate, subiecții care au îndeplinit trei componente ale unui criteriu de răspuns tripartit au fost considerați pacienți care au răspuns la tratament. Pacientul cu răspuns la tratament a fost definit utilizând un criteriu final principal de eficacitate compus, format din reducerea cu cel puțin 50 % a dozei de vitamina D în formă

activă față de valoarea inițială și o reducere de cel puțin 50 % a dozei de calciu administrat oral față de valoarea inițială și o concentrație a calciului seric total, corectată cu albuminemia, menținută sau normalizată față de valoarea inițială ($\geq 1,875$ mmol/l), fără a depăși limita superioară a valorilor normale de laborator.

La finalul tratamentului, 46 din 84 (54,8 %) de pacienți tratați cu Natpar au atins criteriul final principal, în comparație cu 1 din 40 (2,5 %) de pacienți din grupul cu administrare de placebo ($p < 0,001$).

La șizeci și nouă la sută (58 din 84) dintre subiecții randomizați pentru tratament cu Natpar s-a înregistrat o reducere ≥ 50 % a dozei calciului administrat oral în comparație cu 7,5 % (3 din 40) dintre subiecții randomizați în grupul cu administrare de placebo. Media procentuală a schimbării schemei terapeutice cu calciu administrat oral, față de valoarea inițială a fost de -51,8 % (abatere standard 44,6) la subiecții tratați cu Natpar, în comparație cu 6,5 % (abatere standard 38,5) la pacienții din grupul la care s-a administrat placebo ($p < 0,001$). În plus, la 87 % (73 din 84) dintre pacienții tratați cu Natpar s-a înregistrat o reducere ≥ 50 % a dozei de vitamină D în formă activă administrată oral, în comparație cu 45 % (18 din 40) dintre pacienții din grupul la care s-a administrat placebo.

Studiul 2 – RACE

Studiul 2 este un studiu de extensie, deschis, pe termen lung, cu doză zilnică de Natpar cu administrare subcutanată la pacienții cu hipoparatiroidism care au finalizat studiile anterioare cu Natpar.

În studiu au fost înrolați în total 49 de pacienți. Pacienții au utilizat doze de 25 micrograme, 50 micrograme, 75 micrograme sau 100 micrograme pe zi, pe o perioadă maximă de aproximativ 60 de luni (media 1161 de zile, interval de 41-1820 de zile).

Rezultatele demonstrează durabilitatea efectelor fiziologice ale Natpar pe durata a 60 de luni, inclusiv menținerea mediei valorilor calciului seric total, corectate cu albuminemia ($n=49$, 2.11 ± 0.19 mmol/l), o scădere față de valoarea inițială a excreției calciului urinar ($n=47$, $-2,23 \pm 5.9$ mmol/24 ore), scăderea fosfatului seric ($n=49$, -0.29 ± 0.28 mmol/l) și menținerea produsului calciu x fosfat la valori normale ($n=49$, -0.29 ± 0.28 mmol/l) și menținerea produsului calciu x fosfat la valori normale.

4. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTULUI REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN

Comisia Europeană a acordat statutul de medicament orfan pentru Natpar (Parathyroid hormone) pentru tratamentul hipoparatiroidismului cronic, EU / 3/13/1210 la data de 16 ianuarie 2014.

În momentul deciziei, hipoparatiroidismul afecta mai puțin de 5 pacienți din 10 000 locuitori ai țărilor membre ale Uniunii Europene (UE), împreună cu Norvegia, Islanda și Liechtenstein a căror populație cumulată număra 512.900.000 (Eurostat 2014), estimând astfel mai puțin de 256000 de pacienți. Acest număr era sub plafonul de 5 pacienți la 10.000 locuitori, unul din criteriile îndeplinite pentru acordarea statutului de medicament orfan.



La momentul depunerii dosarului pentru statutul de medicație orfană, hipoparatiroidismul a fost tratat în Uniunea Europeană cu suplimente de calciu și vitamina D; diuretice tiazidice au fost, de asemenea, utilizate datorită capacității lor de a reduce cantitatea de calciu care este eliminată în urină. Boala a fost gestionată prin tratarea simptomelor bolii.

Parathyroid hormone este identic cu hormonul produs în mod natural de organism. Acest medicament înlocuiește hormonul lipsă și este de așteptat să restabilească nivelurile de calciu și fosfat din organism.

Medicamentul este produs printr-o metodă cunoscută sub numele de „tehnologie ADN recombinant”: este produs de celulele în care a fost introdusă o genă (ADN) care le face capabile să producă hormonul paratiroidian.

În acord cu reglementarea EC No 141/2000 din 16 decembrie 1999, Comitetul pentru medicamente orfane (COMP) al Agenției Europene a Medicamentului (EMA) a adoptat o opinie pozitivă în data de 6 noiembrie 2013 recomandând atribuirea statutului de orfan pentru Natpar (Parathyroid hormone).

La reuniunea din 6 martie 2017, COMP a reevaluat criteriile pe baza cărora statutul de medicament orfan a fost acordat medicamentului Natpar (Parathyroid hormone).

- ✚ Gravitatea afecțiunii;
- ✚ Existența metodelor alternative de diagnosticare, prevenire sau tratament;
- ✚ Raritatea afecțiunii (care afectează nu mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE), fie rentabilitatea insuficientă a investițiilor;

În urma reevaluării, experții din cadrul Comisiei Europene au decis că Natpar (Parathyroid hormone) respectă în continuare cele 3 cerințe necesare încadrării ca și medicament orfan. (EMA 6 martie 2017 COMP).

5. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Conform informațiilor din formularul de cerere și declarațiile deținătorului autorizației de punere pe piață, medicamentul cu DCI Natpar (Parathyroid hormone) este rambursat în 9 state membre ale Uniunii Europene: Austria, Danemarca, Germania, Grecia, Italia, Olanda, Marea Britanie, Spania, și Suedia.

6. PUNCTAJ

Criteriu de evaluare	Nr. puncte
<i>Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10 000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nici o metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu terapeutic semnificativ celor care suferă de această afecțiune</i>	55
<i>Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 9 țări</i>	20
TOTAL PUNCTAJ	75

7. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 1353/2020 care modifică și completează O.M.S. 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu **DCI Parathyroid hormone** întrunește punctajul de **admitere 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.*

8. RECOMANDARE

Recomandam elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI Parathyroid hormone** cu indicația: *"tratament adăugat la pacienții adulți cu hipoparatiroidism cronic, care nu poate fi controlat în mod adecvat doar cu terapia standard"*.

Raport finalizat în data de: 20.01.2021

Director DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu