



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: DENOSUMAB

INDICAȚIA: *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

15.09.2020

Număr dosar

14605

PUNCTAJ: 70



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: DENOSUMAB

1.2. DC: XGEVA

1.3. Cod ATC: M05BX04

1.4. Data eliberării APP: 16.01.2009

1.5. Deținătorul APP: AMGEN EUROPE B.V. - OLANDA

1.6. Tip DCI: cunoscută cu indicație terapeutică nouă

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

Forma farmaceutică	soluție injectabilă
Concentrația	denosumab 120 mg
Calea de administrare	Injectare subcutanată
Mărimea ambalajului	Cutie x 1 flacon din sticlă ce conține 120 mg denosumab în 1.7 ml soluție injectabilă (3 ani)

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1165 din iunie 2020 cu ultima actualizare din data de 01.03.2021

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	denosumab 120 mg/ml - 1.295,29 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	denosumab 120 mg/ml - 1.295,29 lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Xgeva (DCI denosumab) :

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului conform RCP
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	Doza zilnică medie: 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. Doza zilnică maximă: 120 mg administrată sub forma unei injecții subcutanate unice, o	Nu este menționată.



afecțiuni maligne în stadiu avansat, cu interesare osoasă.	dată la fiecare 4 săptămâni.	
--	------------------------------	--

- **Pacienți vârstnici (≥ 65 de ani):** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.
- **Insuficiență renală:** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală
- **Insuficiență renală hepatică:** Siguranța și eficacitatea denosumab nu au fost studiate la pacienții cu insuficiență hepatică
- **Copii și adolescenți:** Siguranța și eficacitatea XGEVA 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.

Conform OMS 1353/2020 care modifică și completează OMS 861/2014, 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, în 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, la punctul 18 se menționează: « Cererile și documentațiile extinse primite sunt analizate în ordinea priorității, pe baza următoarelor criterii de prioritizare: 1. medicamente care au trecut printr-un proces de evaluare anterior, încheiat cu o decizie de neinclusiune, ca urmare a neîndeplinirii a maximum două criterii, decizia fiind necontestată sau nu a fost modificată ca urmare a soluționării contestației, pentru care DAPP prezintă elemente care întrunesc un punctaj mai favorabil conform prezentei anexe ».



2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) - HAS

Xgeva (DCI denosumab) a fost evaluată de către Comisia de Transparență din cadrul HAS din 11 aprilie 2012, iar proiectul de aviz adoptat a făcut obiectul observațiilor de examinate.

Comisia a concluzionat faptul că **beneficiul terapeutic** estimat oferit de XGEVA este **important**.

În urma avizului pozitiv emis de Comisia de Transparență din Franța, medicamentul Xgeva este compensat 100%.

În raport se menționează că medicamentul Denosumab a fost evaluat în 3 studii randomizate dublu orb, de fază III în care s-a folosit acidul zolendronic ca și comparator, pacienții fiind diagnosticați cu neoplasm de prostată, cancer de sân, mielom multiplu și alte tumori solide. Prevenirea evenimentelor osoase la pacienții care suferă de mielom multiplu nu face parte din indicația terapeutică aprobată a medicamentului. Condiția principală de includere în studiu a fost existența a cel puțin un eveniment scheletal la pacienții selectați, o speranță de viață mai mare de 6 luni și un indice de performanță mai mic de 3. Obiectivul primar al eficacității a fost evaluat în funcție de existența unui eveniment scheletal care poate să aibă următoarele criterii implică apariția unei fracturi pe os patologic, compresie spinală, necesită intervenție chirurgicală, necesită radioterapie. A fost stabilită și demonstrată ulterior, inițial non inferioritatea față de acidul zolendronic și apoi superioritatea:

- În studiul care a inclus 2046 pacienți cu cancer de sân s-a constatat superioritatea denosumab față de acidul zolendronic în prevenirea apariției primului eveniment scheletal (HR 0.82 [0.71-0.95]). Timpul mediu de apariție a evenimentului a fost de 26,4 luni în cazul acidului zolendronic și nu a fost atins în cazul denosumab.
- În studiul care a inclus 1901 pacienți cu cancer de prostată s-a constatat de asemenea superioritatea denosumab față de acidul zolendronic în prevenirea apariției unui eveniment scheletal (HR 0.82 [0.71-0.95]) Timpul mediu de apariție a evenimentului a fost de 17,1 luni în cazul acidului zolendronic și 20,7 luni în cazul denosumab
- În studiul care a inclus 1776 pacienți cu tumori solide altele decât cancer de prostată, cancer mamar sau mielom multiplu, s-a constatat non-inferioritatea denosumab față de acidul zolendronic în prevenirea apariției unui eveniment scheletal (HR 0.84 [0.71-0.98]). Timpul mediu

de apariție a evenimentului a fost de 16,3 luni în cazul acidului zolendronic și 20,6 luni în cazul denosumab

- În cele trei studii, supraviețuirea globală și durata de progresie a bolii au fost similare între grupul denosumab și acidul zolendronic. O analiză post-hoc a sugerat mortalitatea crescută la pacienții cu mielom multiplu tratați cu denosumab (23/87) în relația cu acidul zolendronic (13/93).

2.2 ETM bazată pe cost-eficacitate – NICE

Xgeva (DCI denosumab) a fost evaluată de către autoritățile britanice (National Institute for Health and Care Excellence), iar raportul NICE TA 265 a fost publicat în data de 24 octombrie 2012.

În raportul NICE TA265 medicamentul DCI Denosumab **este recomandat ca opțiune** pentru „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, altele decât cancerul de prostată”. (Nota: acidul zolendronic utilizat ca și comparator nu are această indicație pentru metastazele osoase din cancerul de prostată)

Grupul de Evaluare din cadrul Institutului Național de Sănătate și Excelență în Îngrijire din Marea Britanie a identificat 8 studii dintre care 3 cu denosumab. Rezultatele acestor 3 studii randomizate dublu orb, de fază III au fost următoarele:

- pentru pacienții diagnosticați cu metastaze osoase secundare cancerului de sân, bifosfonații (acidul zolendronic și acidul ibandronic) reprezintă comparatorul potrivit pentru denosumab;
- pentru pacienții care prezintă cancer de prostată metastazat comparatorul potrivit pentru denosumab este cel mai bun tratament de susținere în prevenirea evenimentelor asociate sistemului osos;
- pentru pacienții cu metastaze osoase secundare tumorilor solide (altele decât de sân și/sau prostată) au fost cel mai bun tratament de susținere și bifosfonații (acid zolendronic sau pamidronatul disodic);
- medicamentul denosumab a fost considerat o alternativă pentru bifosfonați și pentru cel mai bun tratament de susținere (atunci când bifosfonații nu se folosesc);



- rezultatele au arătat că medicamentul denosumab s-a dovedit mai eficient clinic comparativ cu acidul zolendronic în cele 3 grupuri de pacienți diagnosticați cu diferite forme de neoplasm; totuși datele referitoare la indicatori ca: durere, supraviețuire și calitatea vieții nu au demonstrat un beneficiu terapeutic constant față de acidul zolendronic.

2.3. ETM bazată pe cost-eficacitate - SMC

Consortiul Scoțian al Medicamentului **nu a primit avizul pozitiv** (raport nr. SMC 2110/06.07.2018) pentru includerea în sistemul de asigurări sociale pentru că nu a fost solicitată evaluarea medicamentului denosumab.

2.4. ETM bazată pe cost-eficacitate IQWiG/G-BA

Instituția care realizează evaluarea tehnologiilor medicale în Germania, respectiv Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, nu a publicat pe site-ul oficial raportul de evaluare a medicamentului Xgeva.

Nu a fost publicat până în prezent de către Comitetul Federal Comun (G-BA) raportul de evaluare tehnică bazată pe cost-eficacitate a medicamentului Xgeva (DCI denosumab) pentru indicația: „*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 informațiilor publicate pe site-ul Community Register, decizia de punere în aplicare a comisiei de acordare a autorizației de introducere pe piață în conformitate cu Regulamentul (CE) nr.726/2004 al Parlamentului European și al Consiliului pentru Xgeva a fost acordată în data de 13.07.2011.

Deținătorul autorizației de punere pe piață a atașat la dosarul de evaluare a medicamentului o declarație pe propria răspundere că medicamentul beneficiază de compensare în Germania-compensare 100% pentru indicația menționată la punctul 1.9.

2.5. Date despre studiile clinice cu Xgeva

Conform datelor puse la dispoziție de către aplicant, pe teritoriul României s-au derulat 3 studii clinice de fază III pentru aprobarea Xgeva cu indicația menționată la punctul 1.9.

Acestea sunt:



studii clinice cu protocol 20050103, în care au fost înrolați 12 pacienți în 9 centre de investigație clinică. Studiul a avut 2 faze : inițial DBS (double-blind, active-controlled study denosumab vs acid zolendronic) înrolați și apoi a fost deschisă o analiză tip open-label extension (OLE) pe o perioadă de 2 ani de zile;

studii clinice cu protocol 20050136, în care au fost înrolați 50 de pacienți în cadrul 5 centre de investigație clinică. Studiul a avut 2 faze : inițial DBS (double-blind, active-controlled study denosumab vs acid zolendronic) înrolați și apoi a fost deschisă o analiză tip open-label extension (OLE);

studii clinice cu protocol 20050244, în care au fost înrolați 61 de pacienți în 9 centre de investigație clinică, studiu orb, open label urmat de un studiu de urmărire pe o perioadă de 2 ani.

3. DATE PRIVIND COSTURILE MEDICAMENTULUI

Solicitantul a ales pentru analiza costurilor terapiei în prevenirea evenimentelor la nivelul scheletului, la adulți cu metastaze osoase secundare tumorilor solide, comparatorul **acidum zolendronicum**. Acesta se regăsește 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, *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 "*.

Comparatorul solicitat respectă condițiile prevăzute în OMS 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale.

Calculul costurilor terapiilor conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 1165 din iunie 2020 cu ultima actualizare din data de 01.03.2021.

Conform OMS 1353/2020 care modifica și completează OMS 861/2014, anexa nr. 2, art 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 aceluiași 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.”

Denosumab

Xgeva 120 mg (Amgen Europe B.V. - Olanda) este condiționat în cutii cu câte un flacon din sticlă care conține 120 mg denosumab în 1,7 ml soluție injectabilă sticlă și al căror preț cu amănuntul maximal cu TVA este de **1.295,29 lei**.

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.

Costul anual al terapiei cu Xgeva este de **16.838,77 Lei (52 x1295,29 /4)**.

Acidum zolendronicum

Genericul cu cel mai mic preț menționat în Ordinului Ministrului Sănătății nr. 1165 din iunie 2020 este Acid Zoledronic Accord 4mg/5ml.

Acid Zoledronic Accord (ACCORD HEALTHCARE S.L.U. – SPANIA) 4mg/5ml conc. pt. sol. perf. care este condiționat în cutie cu 1 flac. cu capacitatea de 5 ml din copolimer cicloolefinic transparent soluție perfuzabilă și are un preț cu amănuntul maximal cu TVA **65,01 lei**.

Doza recomandată pentru prevenirea manifestărilor osoase (fracturi patologice, compresie spinală, iradiere sau chirurgie la nivel osos sau hipercalcemie indusă de tumori) la



pacienți adulți cu tumori maligne în stadiu avansat, cu implicare osoasă este de 4 mg acid zoledronic la interval de 3 până la 4 săptămâni (conform RCP) echivalent cu o administrare pe lună (**65,01 lei/3-4 săptămâni**).

Costul terapiei pentru 52 de săptămâni dacă se administrează la fiecare 3 săptămâni va fi de **1105,17 lei** (17 X 65,01), iar dacă administrarea se face o dată la 4 săptămâni, **845,13 (13 x 65,01 lei)**.

Din compararea cele două costuri se observă că terapia cu medicamentul Denosumab (Xgeva) ar produce cheltuieli bugetare, cu peste 5% comparativ cu medicamentul Acidum Zolendronicum Accord pentru administrarea o dată la 4 săptămâni respectiv cheltuieli bugetare cu peste 5% administrat o dată la 3 săptămâni, în concluzie determinând un impact bugetar pozitiv față de comparator.

4. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că medicamentul Xgeva (DCI Denosumab), este rambursat în **27 state** membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Bulgaria, Cipru, Croația, Republica Ceha, Danemarca, Estonia, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Ungaria, Irlanda, Italia, Letonia, Lituania, Luxemburg, Malta, Olanda, Polonia, Portugalia, Slovacia, Slovenia, Spania, Suedia și Marea Britanie.

5. PUNCTAJ OBȚINUT

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1 HAS – BT1 - Beneficiu terapeutic important în indicația evaluată	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. NICE – a acordat aviz pozitiv fără restricții față de RCP	15
2.2. SMC - nu a primit avizul pozitiv	
2.3. IQWiG / G-BA- nu a fost publicat raportul de evaluare, însă DAPP a dat declarație pe propria răspundere că DCI Denosumab beneficiază de compensare în Germania	15
3. Statutul de compensare al Xgeva (DCI denosumab) în statele membre ale UE – 27 țări	25
3.5. 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:	45
(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;	
1. Costurile terapiei	
Impact bugetar pozitiv față de comparator	0
• TOTAL PUNCTAJ	70 puncte

6. CONCLUZIE

Conform OMS 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul Xgeva (DCI Denosumab) administrat pentru „*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*”, a obținut punctajul pentru admiterea 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.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Denosumab pentru indicația: „*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*”.

Referințe:

1. Rezumatul Caracteristicilor Produsului Xgeva 120 mg soluție injectabilă, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20191119146536/anx_146536_ro.pdf, accesat decembrie 2020;
2. Raportul de evaluare pentru Xgeva 120 mg soluție injectabilă al Comisiei de Transparență din cadrul HAS https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-01/xgeva_ct_11892.pdf, accesat decembrie 2020;



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

3. Raportul de evaluare The Scottish Medicines Consortium pentru Xgeva 120 mg soluție injectabilă nr. 2250/2020, <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3648/denosumab-xgeva-non-sub-final-july-2018-for-website.pdf>, accesat decembrie 2020;
4. Raportul de evaluare pentru Xgeva 120 mg soluție injectabilă elaborat de Institutul Național de Excelență în Sănătate și Îngrijiri Medicale din Regatul Unit <https://www.nice.org.uk/guidance/ta633/chapter/1-Recommendations>, accesat decembrie 2020.

Raport finalizat în data de: 06.04.2021

Director DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

