



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DENOSUMAB

INDICAȚIA: OSTEOPOROZA LA FEMEILE ÎN POSTMENOPAUZĂ ȘI LA BĂRBAȚII CU RISC CRESCUT DE FRACTURI

Data de depunere dosar	05.03.2015
Număr dosar	22827

PUNCTAJ: 47



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Denosumab

1.2. DC: Prolia

1.3 Cod ATC: M05BX04

1.4. Data eliberării APP : 26.05.2010

1.5. Detinatorul de APP : Amgen Europe B.V. - Olanda

1.6. Tip DCI: nou

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

Forma farmaceutică	Soluție injectabilă
Concentrația	60 mg/ml
Calea de administrare	Injectie subcutanată
Mărimea ambalajului	cutie x 1 seringă preumplută din sticlă (în blister) cu ac și protecție automată pentru ac

1.8. Pret (RON)

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	1175,98 RON
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	1175,98 RON

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP

Indicație terapeutică	Doza zilnică minimă	Doza zilnică maximă	Doza zilnică medie (DDD)	Durata medie a tratamentului conform RCP
Tratamentul osteoporozei la femeile în postmenopauză și la bărbații cu risc crescut de fracturi. Prolia reduce semnificativ riscul de fracturi vertebrale, non-vertebrale și de șold.	60 mg administrate sub forma unei singure injecții subcutanate o dată la 6 luni	60 mg administrate sub forma unei singure injecții subcutanate o dată la 6 luni	60 mg administrate sub forma unei singure injecții subcutanate o dată la 6 luni	Tratament cronic



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. HAS

Sunt publicate două rapoarte de evaluare tehnică a medicamentului denosumab cu indicația de administrare în osteoporoza cauzată de postmenopauză, la femeile cu risc crescut de fracturi.

Primul raport de evaluare a fost publicat la data de 14 decembrie 2011 și cuprinde avizul favorabil al Comisiei de Transparență din Franța acordat în data de 14 decembrie 2011 pentru includerea medicamentului denosumab pe lista medicamentelor rambursate prin asigurarea națională și pe lista medicamentelor aprobate pentru utilizare de către spitale și diverse servicii publice în indicația și doza menționate în rezumatul caracteristicilor produsului. Conform acestui raport, denosumabul aduce un beneficiu terapeutic important când este administrat ca tratament de linia a doua în osteoporoza datorată postmenopauzei la femeile cu risc crescut de fracturi (bifosfonații reprezentând tratamentul de prima intenție).

Medicamentul a fost reevaluat de către Comisia de Transparență din Franța, pentru aceeași indicație întrucât au survenit unele modificări în rezumatul caracteristicilor produsului publicat în 2014 față de cel publicat în 2010. Așadar, al doilea raport de evaluare, publicat la data de 16 decembrie 2014 cuprinde avizul favorabil al Comisiei de Transparență din Franța acordat în data de 29 octombrie 2014 pentru includerea medicamentului denosumab pe lista medicamentelor rambursate prin asigurarea națională și pe lista medicamentelor aprobate pentru utilizare de către spitale și diverse servicii publice în indicarea și doza menționate în rezumatul caracteristicilor produsului. Beneficiu terapeutic adus de medicament când este administrat ca tratament de linia a doua în osteoporoza din postmenopauză la femeile cu risc crescut de fracturi a rămas important.

În ceea ce privește administrarea în osteoporoza survenită la bărbații cu risc crescut de fracturi, nu există un raport de evaluare tehnică, dar este publicată decizia Comisiei de Transparență din Franța acordată în data de 29 octombrie 2014 cu privire la administrarea medicamentului denosumab în aceasta indicație. Conform acestui raport, medicamentul cu DCI denosumab nu va fi rambursat în Franța pentru aceasta indicație, întrucât compania Amgen, care este deținătorul autorizației de punere pe piață, nu a solicitat aceasta evaluare.

Dintre cele 3 rapoarte ale Comisiei de Transparență din Franța, doar primul raport a fost depus atât pe suport de hârtie cât și electronic (pe CD) de către solicitantul Amgen Europe BV la dosarul pentru evaluarea medicamentului cu denumire comercială Prolia.





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

2.2.1. NICE

În octombrie 2010, pe site-ul Institutului Național de Excelență în Sănătate și Îngrijiri medicale din Marea Britanie a fost publicat raportul tehnic de evaluare pentru medicamentul denosumab, cu indicația de administrare: osteoporoza din postmenopauză.

Concluziile raportului cu nr. 204, au fost următoarele:

1. medicamentul denosumab este recomandat ca opțiune de tratament pentru prevenția primară a fracturilor osteoporotice doar în cazul femeilor aflate în postmenopauză cu risc crescut de fracturi și care nu pot îndeplini recomandările specifice pentru administrarea alendronatului, risedronatului sau a etidronatului, sau care prezintă intoleranța la acestea, sau contraindicații la acestea, dar care prezintă asocierea dintre scorul T, vârsta și factori de risc clinic independenți de fracturi.
2. medicamentul denosumab este recomandat ca opțiune de tratament pentru prevenția secundară a fracturilor osteoporotice doar în cazul femeilor aflate în postmenopauză cu risc crescut de fracturi și care nu pot îndeplini recomandările specifice pentru administrarea alendronatului, risedronatului sau a etidronatului, sau care prezintă intoleranță la acestea, sau contraindicații la aceste tratamente.
3. factorii de risc clinic independenți de fracturi sunt reprezentați de: antecedente heredo-colaterale de fractură de col, consum cronic de alcool și artrita reumatoidă.
4. pacienții care urmează tratament cu denosumab pentru prevenția primară sau secundară a fracturilor osteoporotice și care nu îndeplinesc criteriile menționate mai sus au opțiunea de a continua tratamentul până când medicul curant consideră că este necesar ca acest tratament să fie întrerupt.

Aceste restricții nu se regăsesc în rezumatul caracteristicilor produsului aprobat în România.

Solicitantul a depus la dosar acest raport de evaluare atât pe suport de hârtie cât și electronic.

În ceea ce privește osteoporoza la bărbații cu risc crescut de fracturi, Institutul Național de Sănătate și Excelență în Îngrijire din Marea Britanie nu a publicat nici un raport de evaluare pentru denosumab cu administrare în aceasta indicație.

2.2.2. SMC

În data de 13 Decembrie 2010, Consorțiul Scoțian al Medicamentului a publicat un raport de evaluare a medicamentului denosumab cu administrare în osteoporoza din postmenopauză, la femeile cu risc crescut de fracturi. Conform acestui raport, cu nr. 651, medicamentul denosumab trebuie administrat doar pacienților care prezintă un scor T < -2.5 și ≥ -4.0 și la care tratamentul cu bifosfonati nu este recomandat datorită contraindicațiilor, intoleranței sau imposibilității de a urma recomandările specifice pentru administrarea acestui tratament.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

La data de 10 noiembrie 2014, a fost publicat raportul cu nr. 1013, în care se menționează că medicamentul denosumab nu este recomandat de către Consorțiul Scoțian al Medicamentului a se administra în osteoporoză la bărbații cu risc crescut de fracturi, întrucât deținătorul autorizației de punere pe piață nu a solicitat această evaluare.

Solicitantul nu a depus aceste rapoarte ale Consorțiului Scoțian al Medicamentului.

2.3.1. IQWIG

Nu este publicat raportul de evaluare al Institutului pentru calitate și eficiență în sănătate din Germania pentru medicamentul cu DCI denosumab.

Deși a menționat în formularul de cerere că nu există raport de evaluare publicat pentru denosumab din partea Institutului pentru calitate și eficiență în sănătate din Germania și nici din partea Comitetului Federal Comun din Germania, solicitantul a depus pe suport de hârtie doar două pagini (pagina cu titlul ghidului și pagina 12) din ghidul german pentru tratamentul osteoporozei, în limba germană, iar electronic a depus ghidul german pentru tratamentul osteoporozei, în limba germană.

2.3.2. G-BA

Nu este publicat raportul de evaluare al Comitetului Federal Comun din Germania pentru medicamentul cu DCI denosumab.

Solicitantul a depus un document atât în limba germană cât și în limba română, prin care se atestă că procedura de evaluare a medicamentelor de pe piața germană a fost suspendată temporar.

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Conform informațiilor din formularul de cerere, medicamentul denosumab este rambursat în 23 țări ale Uniunii Europene pentru administrarea ca tratament al osteoporozei datorate postmenopauzei, la femeile cu risc crescut de fracturi. Acestea sunt: Austria, Belgia, Bulgaria, Republica Ceha, Danemarca, Estonia, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Ungaria, Irlanda, Italia, Letonia, Lituania, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Polonia, Slovacia, Slovenia, Spania și Suedia.

Conform listei cu link-urile pe care se pot verifica nivelele de compensare ale medicamentului denosumab în țările membre UE, sunt 24 de țări în care medicamentul este rambursat pentru osteoporoza cauzată de postmenopauză. Acestea sunt: Austria, Belgia, Bulgaria, Republica Ceha, Danemarca, Estonia, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Ungaria, Irlanda, Italia, Letonia, Lituania, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Polonia, Slovacia, Slovenia, Spania, Suedia și Portugalia.

Dintre link-urile menționate în lista, nu pot fi accesate toate. Pentru acestea solicitantul a depus fișiere Excel, care însă nu pot fi luate în considerare la calcularea numărului de țări în care medicamentul denosumab este rambursat.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Pentru 3 țări membre UE, Germania, Portugalia și Spania, solicitantul a depus un document intitulat "Declarație pe propria răspundere" prin care se atestă că produsul Prolia (denosumab) este compensat în cele 3 țări menționate anterior. *Acest document depus atât pe suport de hârtie cât și electronic, nu prezintă număr de înregistrare, iar varianta electronică nu este datată și nu are nici semnătura directorului companiei Amgen.*

Așadar, vom considera că medicamentul denosumab, administrat în osteoporoza cauzată de postmenopauză, este compensat în 19 țări, membre ale UE.

Numărul țărilor în care medicamentul denosumab este rambursat pentru indicația: osteoporoza la bărbații cu risc crescut de fracturi, este 8. Acestea sunt: Austria, Republica Cehă, Danemarca, Germania, Luxemburg, Olanda, Spania, Suedia.

4. DATE PRIVIND COSTURILE MEDICAMENTULUI

Pentru analiza costurilor terapiilor utilizate pentru osteoporoză, comparatorul ales de către solicitant este acidum zoledronicum. Acidum zoledronicum este menționat 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 ", **P7** "Programul național de boli endocrine".

Comparatorul propus de solicitant pentru denosumab, respectă condițiile prevăzute în OMS 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale.

Opțiunile terapeutice cele mai utilizate în Europa pentru osteoporoza cauzată de postmenopauză (conform ghidului european de diagnostic și tratament al osteoporozei din postmenopauză, publicat în anul 2012) sunt următoarele:

1. Modulatori selectivi ai receptorilor estrogenici: Raloxifenum, Bazedoxifenum
2. Bifosfonații: Acidum Alendronicum, Acidum Ibandronicum, Acidum Risedronicum, Acidum Zoledronicum
3. Peptide din familia hormonului paratiroidian: Teriparatidum
4. Denosumab
5. Stronțium Ranelatum

Alte opțiuni terapeutice, menționate de ghidul european sunt:

1. Calcitonina
2. Estrogeni
3. Bifosfonați :Acidum etidronicum



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

4. Bifosonați :Acidum Clodronicum
5. Derivati de vitamin D

Dintre tratamentele disponibile, doar acidum alendronicum, acidum risedronicum, acidum zoledronicum, estrogenii, denosumab și stronțium ranelatum reduc semnificativ riscul de fracturi vertebrale, non-vertebrale și de șold. Din acest motiv, aceste terapii sunt preferate pentru prevenția fracturilor la femeile cu ostoporoză cauzată de postmenopauză (conform ghidului european de diagnostic și tratament al osteoporozei din postmenopauză, publicat în anul 2012, dar și raportului publicat în anul 2011, despre osteoporoza: implicații și tratament în UE).

Singurul medicament biologic aprobat în UE ca tratament al osteoporozei cauzate de postmenopauză, la femeile cu risc crescut de fracturi, este denosumabul. Administrat subcutanat în doză de 60 mg , o dată la 6 luni, timp de 3 ani femeilor cu osteoporoză cauzată de postmenopauză, medicamentul denosumab a demonstrat reducerea incidenței fracturilor vertebrale cu 68%, a fracturilor non-vertebrale cu 20% și a fracturilor de șold cu 40%, față de placebo, conform rezultatelor studiului pivot, de faza III, menționat în ghidul european pentru diagnosticul și tratamentul osteoporozei la femeile aflate în perioada postmenopauzei.

Același ghid european, prezintă concluzia unui alt studiu clinic de faza III în care pacientelor diagnosticate cu osteoporoză datorată postmenopauzei, li s-a administrat fie acidum zoledronicum, fie placebo. Rezultatele studiului au arătat că acidum zoledronicum administrat în doză de 5 mg, timp de 3 ani, a determinat, față de placebo, scăderea incidenței fracturilor vertebrale cu 70 %, iar cu 40% pe cea a fracturilor de șold.

În ceea ce privește tratamentul osteoporozei la bărbații cu risc crescut de fracturi, ghidul de practică clinică al societății de endocrinologie intitulat „Osteoporoza la bărbați” publicat în anul 2012, recomandă administrarea medicamentului denosumab, pacienților cu risc crescut de fracturi, care prezintă diagnosticul de cancer de prostată și care se află sub tratament ablativ hormonal.

Cu privire la tratamentul cu acidum zoledronicum, același ghid recomandă administrarea medicamentului pacienților bărbați cu risc crescut de fracturi și în special pacienților cu fractură recentă de șold.

Așadar, ambele medicamente denosumab și acidum zoledronicum sunt recomandate de ghidurile europene pentru tratamentul osteoporozei.

Pentru realizarea analizei comparative a costurilor terapiilor au fost selectate din catalogul național al prețurilor la medicamentele de uz uman eliberate cu prescripție medicală, autorizate de punere pe piață, (CANAMED) ediția 1 ianuarie 2015, medicamentele corespunzătoare DCI denosumab și acidum zoledronicum cu denumirile comerciale Prolia și Aclasta, propuse de solicitant.



MINISTERUL SĂNĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Denosumab

Conform CANAMED ediția 1 ianuarie 2015, Prolia 60 mg/ml (Amgen Europe B.V.-Olanda) este comercializat în cutii cu câte o seringă preumplută din sticlă având prețul cu amănuntul maximal cu TVA 1175,98 RON.

Doza recomandată este de 60 mg administrată sub forma unei singure injecții subcutanate, o dată la 6 luni, la nivelul coapselor, abdomenului sau brațului (conform RCP).

Costul anual al terapiei cu Prolia 60 mg/ml este 2351,96 RON.

Acidum zoledronicum

Conform CANAMED editia 1 ianuarie 2015, Aclasta se comercializează în cutii cu câte un flacon de plastic de 100ml cu soluție perfuzabilă, având prețul cu amănuntul maximal cu TVA 1563.83 RON.

Doza recomandată de acidum zoledronicum, conform RCP Aclasta, este de o singură perfuzie intravenoasă de 5 mg Aclasta, administrată o dată pe an.

Costul anual al terapiei cu Aclasta este 1563.83 RON.

Comparând costurile anuale ale celor două terapii, se constată că prețul tratamentului anual cu medicamentul cu denosumab (DC Prolia) este mai mare cu 33.50 % față de prețul tratamentului anual cu acidum zoledronicum, cu denumirea comercială Aclasta și conform OMS 861/2014, terapia cu denosumab are un impact bugetar pozitiv față de comparator.

5.PUNCTAJ

Criteria de evaluare	Punctaj	Total
1. Evaluări HTA internaționale		
1.1.HAS – BT 1	15	22
1.2. NICE /SMC – recomandă utilizarea cu restricții	7	
1.3 IQWIG/GB-A – nu există raport	0	
2. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE	25	25
3. Costurile terapiei - generează cheltuieli mai mult de 5% față de comparator	0	0
TOTAL PUNCTAJ	47 PUNCTE	

Acest punctaj a fost obținut pentru administrarea medicamentului denosumab ca tratament al osteoporozei din postmenopauză, la femeile cu risc crescut de fracturi.

Întrucât medicamentul denosumab administrat ca tratament al osteoporozei pacienților bărbați cu risc crescut de fracturi nu a fost evaluat de către Comisia de Transparență din Franța și nici de către Institutul Național de Sănătate și Excelență în Îngrijire din Marea Britanie, Consorțiul Scoțian al Medicamentului, Institutul pentru calitate și eficiență în sănătate din Germania sau Comitetul Federal Comun din Germania,



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

punctajul obținut pentru această indicație este 20 (reprezentând punctajul corespunzător numărului de țări în care medicamentul este rambursat pentru această indicație).

6. CONCLUZII

Conform OMS 861/2014, medicamentul cu DCI denosumab administrat ca tratament al osteoporozei cauzată de postmenopauză, femeilor cu risc crescut de fracturi, nu întrunește punctajul de admitere 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.

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu

