



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: DENOSUMAB

**INDICAȚIA: TRATAMENTUL OSTEOPOROZEI LA FEMEILE ÎN POSTMENOPAUZĂ CU RISC
CRESCUT DE FRACTURI DUPĂ TRATAMENTUL INIȚIAT CU BIFOSFONAȚI SAU CARE AU
INTOLERANȚĂ SAU CONTRAINDICAȚIE LA BIFOSFONAȚI**

Data depunerii dosarului

27.11.2018

Număr dosar

9783

PUNCTAJ: 85

1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Denosumab
 1.2. DC: Prolia 60 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
 1.3. Cod ATC: M05BX04
 1.4. Data eliberării APP: 26 mai 2010
 1.5. Deținătorul APP: Amgen Europe BV-Olanda-reprezentată prin Amgen România SRL
 1.6. Tip DCI: nou
 1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

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

- 1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1468 din 21 noiembrie 2018

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	867,51 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	867,51 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Prolia

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului conform RCP
Tratamentul osteoporozei la femeile în postmenopauză cu risc crescut de fracturi. La femeile în postmenopauză Prolia reduce semnificativ riscul de fracturi vertebrale, non-vertebrale și de șold.	- Doza recomandată de Prolia este de 60 mg administrată sub forma unei singure injecții subcutanate, o dată la 6 luni la nivelul coapselor sau abdomenului sau a brațului. - Pacienții trebuie să primească suplimente adecvate de calciu și vitamina D.	- Durata totală optimă a tratamentului antiresorbțiv pentru osteoporoză (incluzând atât denosumabul cât și bifosfonații) nu a fost stabilită. - Necesitatea continuării tratamentului trebuie reevaluată periodic pe baza beneficiilor și riscurilor potențiale ale denosumabului pentru fiecare pacient individual, în special după 5 sau mai mulți

ani de utilizare.

- *Pacienți vârstnici*: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.
- *Insuficiență renală*: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală. Nu sunt disponibile date la pacienții cu terapie sistemică pe termen lung cu glucocorticoizi și insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/min).
- *Insuficiență hepatică*: Siguranța și eficacitatea denosumab nu au fost studiate la pacienții cu insuficiență hepatică.
- *Copii și adolescenți*: Prolia nu este recomandat la copii și adolescenți (vârsta < 18 ani), deoarece la acești pacienți nu s-a stabilit siguranța și eficacitatea Prolia. Inhibarea RANK/ligandului RANK (RANKL) în studii la animalele a fost cuplată la inhibarea creșterii osoase și lipsa erupției dinților.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

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

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

Prolia a fost evaluată de către Comisia de Transparență din cadrul HAS, iar primul raportul de evaluare a fost publicat în data de 14 decembrie 2011.

Comisia a concluzionat că:

- **Beneficiul terapeutic estimat (SMR)** prezentat de medicamentul Denosumab a fost considerat **important** atunci când este administrat ca tratament de linia a doua în tratamentul osteoporozei la femeile în postmenopauză cu risc crescut de fracturi, bifosfonații reprezentând tratamentul de prima intenție.
- Prolia a demonstrat un beneficiu terapeutic adițional minor (ASMR IV) ca tratament de linia a doua în tratamentul osteoporozei la femeile în postmenopauză, după tratament cu bifosfonați.

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. Al doilea raport de evaluare, publicat la data de 16 decembrie 2014, cuprinde avizul favorabil al Comisiei de Transparență din Franța pentru utilizarea în spital și pentru includerea Prolia în sistemul de compensare. Beneficiu terapeutic adus de medicament atunci când este administrat ca tratament de linia a doua în osteoporoza din postmenopauză la femeile cu risc crescut de fracturi a rămas important.

O nouă reevaluare a medicamentului Denosumab a fost realizată de către Comisia de Transparență având în vedere informațiile privind riscul de fracturi vertebrale multiple apărute la oprirea tratamentului, iar raport de evaluare a fost publicat la data de 25 iulie 2018.

Comisia a concluzionat că:

- **Beneficiul terapeutic estimat (SMR)** prezentat de medicamentul Denosumab a fost considerat **important** atunci când este administrat ca tratament de linia a doua în tratamentul osteoporozei la femeile în postmenopauză cu risc crescut de fracturi, bifosfonații reprezentând tratamentul de prima intenție.
- Pacienții cu risc crescut de fractură sunt definiți ca:
 - pacienții care au avut o fractură de fragilitate;

- în lipsa unei fracturi, femeile cu o scădere semnificativă a densității minerale osoase (scorul T < -3) sau având un scor T ≤ -2,5 asociat cu alți factorii de risc de fractură, în special, vârstă > 60 de ani, terapia anterioară sau actuală cu corticosteroizi sistemici ≥ 7,5 mg / zi prednison, indice de masă corporală < 19 kg / m², istoricul familial de fractură de col femural la un părinte(mama), menopauză timpurie (înainte de vârsta de 40 de ani).

- Prolia nu a demonstrat nicio îmbunătățire a beneficiului terapeutic adițional (ASMR V) ca tratament de linia a doua în tratamentul osteoporozei la femeile în postmenopauză, după tratament cu bifosfonați.

Comisia de Transparență a dat aviz favorabil pentru includerea Prolia în sistemul de compensare. Procentul de rambursare propus pentru această indicație a fost de 65%.

Experții au concluzionat că **comparatorii relevanți** pentru practica clinică din Franța sunt: Evista (Raloxifen), Optruma (raloxifen), Forsteo (Teriparatide), Actonel și genericele sale (acid risendronic), Actonel Combi(acid risendronic, calciu+colecalfiferol), Fosamax și genericele sale(acid alendronic), Steovess (acid alendronic), Adrovanse (acid alendronic+colecalfiferol), Fosavance (acid alendronic+colecalfiferol), Aclasta (Acid zolendronic).

2.2 ETM bazată pe cost-eficacitate – NICE

Prolia a fost evaluată tehnic de către autoritățile britanice (National Institute for Health and Care Excellence), iar raportul a fost publicat în data de 27 octombrie 2010 .

În raportul NICE TA 204 medicamentul denosumab este recomandat ca opțiune terapeutică pentru prevenția primară a fracturilor de fragilitate în cazul osteoporozei la femeile în postmenopauză cu risc crescut de fracturi:

- care nu sunt compliante la administrarea alendronatului și risendronatului sau etidronatului sau au intoleranță sau contraindicații la aceste tratamente și
- care au o combinație între scorul T, vârsta și numărul de factori de risc pentru, așa cum este indicat în tabelul următor.

Numărul factorilor de risc clinici independenți pentru fractură			
Vârsta(ani)	0	1	2
65-69	[a]	-4,5	-4
70-74	-4,5	-4	-3,5
75 sau mai mult	-4	-4	-3
[a] tratamentul cu denosumab nu este recomandat			

Denosumab este recomandat ca opțiune terapeutică pentru prevenția secundară a fracturilor de fragilitate în cazul osteoporozei la femeile în postmenopauză cu risc crescut de fracturi care nu sunt în măsură să respecte instrucțiunile pentru administrarea alendronatului și risendronatului sau etidronatului sau au intoleranță sau contraindicații pentru aceste tratamente.

Factorii de risc clinici independenți pentru fractură sunt istoricul familial de fractură de șold, consumul de alcool de 4 sau mai multe unități pe zi și artrita reumatoidă.

2.3. ETM bazată pe cost-eficacitate – SMC

Prolia fost evaluată de către The Scottish Medicines Consortium (SMC), iar raportul (651/10) a fost publicat în data de 13 decembrie 2010.

Medicamentul cu DCI Denosumab este acceptat pentru utilizarea restricționată în cadrul NHS Scoția pentru tratamentul osteoporozei la femeile în postmenopauză cu risc crescut de fracturi numai la pacienții cu densitate minerală osoasă (BMD) scorul T $< -2,5$ și $\geq -4,0$ pentru care bifosfonații orali nu sunt adecvați pentru utilizare din cauza contraindicației, intoleranței sau incapacității de a respecta instrucțiunile speciale de administrare.

2.4 ETM bazată pe cost-eficacitate – IQWiG

Nu a fost publicat până în prezent de către Institutul pentru Calitate și Eficiență în Sănătate (IQWiG) raportul de evaluare tehnică bazată pe cost-eficacitate a DCI denosumab pentru indicația evaluată.

2.5 ETM bazată pe cost-eficacitate - G-BA

Nu a fost publicat până în prezent de către Comitetul Federal Comun (G-BA) raportul de evaluare tehnică bazată pe cost-eficacitate a DCI denosumab pentru indicația evaluată. Acesta este compensat în Germania.

3 . RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că Denosumab este rambursat în 25 state membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Bulgaria, Cehia, Croația, Danemarca, Estonia, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Letonia, Lituania, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Polonia, Portugalia, Slovacia, Slovenia, Spania, Suedia, Ungaria.

4. DATE PRIVIND COSTURILE TERAPIEI

Pentru analiza costurilor asociate tratamentului osteoporozei postmenopauză, solicitant a propus Teriparatidum (DC Forsteo), drept comparator relevant, conform OMS 861/2014 actualizat. Acest medicament se regăsește pe 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, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, Secțiunea C1 , G22-boli endocrine.

Teriparatidum respectă condițiile prevăzute în OMS 861/2014 privind definiția comparatorului.

În vederea efectuării calculului costurilor terapiei a fost utilizat prețul medicamentelor publicat în CaNaMed versiunea publicată la 21 noiembrie 2018 actualizat.

Calculul costului terapiei cu DCI DENOSUMAB (DC PROLIA)

Denosumab (DC PROLIA)

Prolia 60 mg soluție injectabilă în seringă preumplută (Amgen Europe BV-Olanda) este comercializată în cutie x 1 seringă preumplută din sticlă , care are un preț cu amănuntul maximal cu TVA 867,51 lei.

Conform RCP-ului, doza recomandată de de Prolia este de 60 mg administrată sub forma unei singure injecții subcutanate, o dată la 6 luni la nivelul coapselor sau abdomenului sau a brațului.

Costul anual al terapiei cu DCI Denosumab este de **1735,02 lei** (2 doze x 867,51lei).

Teriparatidum (DC Forsteo)

Forsteo 20 micrograme/80 microlitri soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut (Eli Lilly Nederland B.V) este comercializat în cutie x 1 stilou injector (pen) preumplut x 2,4 ml (28 doze x 20 µg/80µl), care are un preț cu amănuntul maximal cu TVA 1519,63 lei.

Conform RCP-ului, doza recomandată de Forsteo este de 20 micrograme administrate o dată pe zi.

Durata totală maximă a tratamentului cu Forsteo trebuie să fie de 24 luni. Tratamentul de 24 luni cu Forsteo nu trebuie repetat de-a lungul vieții unui pacient.

Costul anual al terapiei pentru DCI Teriparatidum este de **19755,19 lei** (13 stilouri x 1519,63 lei).

Din compararea costurilor anuale ale celor două terapii, se constată că prețul terapiei cu **denosumab** este mai mic cu **91,21 %** comparativ cu prețul terapiei **teriparatidum**, determinând un **impact bugetar negativ**.

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 - aviz pozitiv, recomandă rambursarea cu restricții față de RCP 2.2.SMC - aviz pozitiv, recomandă rambursarea fără restricții față de RCP	15
2.3.IQWIG / G-BA- raportul de evaluare nu este publicat	0
3. Statutul de compensare al DCI Denosumab în statele membre ale UE – 25 țări	25
4. Costurile terapiei	
Impact bugetar negativ față de comparator	30
• TOTAL PUNCTAJ	85 puncte

6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI **Denosumab** pentru indicația: " *tratamentul osteoporozei la femeile în postmenopauză cu risc crescut de fracturi după tratamentul inițiat cu bifosfonați sau care au intoleranță sau contraindicație la bifosfonați,* **întrunește punctajul de admitere 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, secțiunea C1, G22-Boli endocrine.



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

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI *Denosumab* pentru indicația:
„tratamentul osteoporozei la femeile în postmenopauză cu risc crescut de fracturi după tratamentul inițiat cu bifosfonați sau care au intoleranță sau contraindicație la bifosfonați,,

Raport finalizat în data de 15.10.2019

Director DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

