



## **RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE**

**DCI: DENOSUMAB**

**INDICAȚIE: *tratamentul osteoporozei la femeile în postmenopauză și la bărbații cu risc crescut de fracturi***

**Data depunerii dosarului**

**14.12.2020**

**Numărul dosarului**

**20091**

**solicitare introducere linia I de tratament**





## 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 de APP: Amgen Romania SRL  
1.6. Tip DCI: cunoscută  
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului :

<b>Forma farmaceutică</b>	<b>soluție injectabilă în seringă preumplută</b>
<b>Concentrație</b>	<b>60 mg</b>
<b>Calea de administrare</b>	<b>subcutanata</b>
<b>Mărimea ambalajului</b>	<b>Cutie x 1 seringă preumplută din sticlă (în blister) cu ac și protecție automată pentru ac</b>

- 1.8. Preț conform O.M.S. nr. 1165/2020 cu ultima completare :

<b>Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj</b>	<b>867,67 Ron</b>
<b>Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică</b>	<b>867,67 Ron</b>

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Prolia 60 mg soluție injectabilă în seringă preumplută:

<b>Indicație terapeutică</b>	<b>Doza recomandată</b>	<b>Durata medie a tratamentului</b>
Tratamentul osteoporozei la femeile în postmenopauză și la bărbații cu risc crescut de fracturi. La femeile în postmenopauză Prolia reduce semnificativ riscul de fracturi vertebrale, non-vertebrale și de șold.	<ul style="list-style-type: none"><li>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.</li><li>Pacienții trebuie să primească suplimente adecvate de calciu și vitamina D.</li></ul>	Durata totală optimă a tratamentului antiresorbtiv pentru osteoporoză 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.

Alte informații din RCP

**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.

#### 1.10. Compensare actuală

În H.G. nr. 720/2008 actualizat, cu ultimele modificări și completări, medicamentul cu DCI Denosumab (Prolia) este inclus în SUBLISTA C, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, SECȚIUNEA C1 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu, G22 Boli endocrine și metabolice (gușă endemică, insuficiență suprarenală cronică, diabetul insipid, mixedemul adultului, tumori hipofizare cu expansiune supraselară, tumori neuroendocrine și osteoporoză severă, hipercolesterolemie heterozigotă familială și nonfamilială, hipofosfatemia X-linkată, tulburări ale ciclului ureic). Medicamentul este poziționat la nr. 16 cu adnotarea specifică tratamentelor cu DCI-uri care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și care pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi.

În O.M.S./CNAS nr. 564/499/2021 actualizat cu ultima completare, protocolul aferent DCI Denosumab este următorul:

#### **„ Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 217, cod (M05BX04): DCI DENOSUMAB (PROLIA)**

##### **I. Indicații:**

Tratamentul osteoporozei la femeile în postmenopauză cu risc crescut de fracturi **după tratamentul inițiat cu bifosfonați** sau care au intoleranță sau contraindicație la bifosfonați.

##### **II. Criterii de includere**

A. Pacienți (femei în postmenopauză) cu osteoporoză care au primit terapie antiresorbtivă minim 3 ani și care îndeplinesc unul dintre cele 2 criterii de mai jos:

1. au avut fractură de fragilitate definită ca fractură spontană sau la traumatisme minime apărută în perioada de adult, după 50 ani.

2. au scor  $T \leq -2,5$  DS și asociază alți 3 factori de risc din tabelul de mai jos\*)

B. Pacienți (femei în postmenopauză) cu osteoporoză la care tratamentul cu bisfosfonați este contraindicat, sau există intoleranță la tratamentul cu bisfosfonați;

C. Pacienți (femei în postmenopauză) cu osteoporoză în condițiile lipsei de răspuns la tratamentul cu bisfosfonați. Lipsa de răspuns este definită ca minim 12 luni de tratament cu bifosfonați și unul dintre cele 2 criterii de mai jos:

1. apariția unei fracturi de fragilitate în perioada tratamentului, după minim 12 luni de la inițierea acestuia

2. pierdere de densitate minerală osoasă (DMO) măsurată prin DXA (dual x-ray absorptiometry = absorbțiometrie duală cu raze X),  $\geq 5\%$  la nivelul coloanei lombare sau capului femural, sau  $4\%$  la nivelul șoldului total, repetată la  $\geq 1$  an

**\*) Factorii de risc incluși în calcularea FRAX (WHO)**

**Caracteristici**

**Vârsta**

> 65 ani la femei

**Menopauza precoce**

Ultima menstruație înainte de 40 de ani



<b>IMC (indice de masă corporală)</b>	< 19 Kg/m <sup>2</sup>
<b>Tratament cu glucocorticoizi</b>	Terapia anterioară (minim 3 luni) sau actuală cu corticosteroizi sistemici ≥ 7,5 mg/zi prednison sau echivalent
<b>Istoric familial de fractură de șold</b>	Fractura de șold la unul dintre părinți
<b>Fumatul activ</b>	Pacient fumător în prezent
<b>Artrita reumatoidă</b>	Diagnostic confirmat
<b>Osteoporoza secundară</b>	Pacientul prezintă o afecțiune asociată cu osteoporoza: diabet zaharat tip 1 (insulinodependent), osteogeneza imperfectă, hipertiroidism vechi, netratat, hipogonadism, malnutriție cronică, malabsorbție, boala hepatică cronică, tratamentul cu inhibitori de aromatază

D. Pacienți (femei în postmenopauză) aflați deja în tratament cu denosumab și care respectă indicația compensată. Pauza de tratament (drug holiday) nu se recomandă.

### III. Inițierea tratamentului (documente/investigații):

a. Dacă este cazul, DXA șold și/sau DXA coloană. În condițiile imposibilității măsurării DMO la nivelul coloanei lombare și șoldului, se va efectua DXA antebraț (33% radius

b. Imagistica - pentru documentarea diagnosticului de fractură, una din următoarele: radiografie simplă, RMN, CT sau documente medicale justificative pentru alte fracturi de fragilitate nonvertebrale;

c. Tratament anterior pentru osteoporoză;

d. Calcemie, fosfatemie, creatinină/clearance creatinină, 25 OH vitamina D, alte investigații necesare pentru screening-ul cauzelor secundare de osteoporoză conform recomandării medicului curant

### IV. Doze și mod de administrare

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 (1000 - 1200 mg/zi) și vitamină D (800 - 1000 UI/zi) în cazul suficienței de vitamină D și al unei funcții renale normale. Se va corecta deficitul de vitamină D dacă există, și se administrează metaboliți activi ai vitaminei D la cei cu funcție renală afectată, la indicația medicului curant.

### V. Criterii de excludere

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

(lista excipienți: Acid acetic glacial; Hidroxid de sodiu; Sorbitol (E420); Polisorbat 20; Apă pentru preparate injectabile).

### VI. Alte precauții și recomandări

a. Este important să se identifice pacienții cu risc pentru hipocalcemie. Hipocalcemia trebuie corectată printr-un aport corespunzător de calciu și vitamină D înainte de începerea tratamentului. Se recomandă monitorizarea clinică a concentrației de calciu înainte de fiecare doză, și la pacienții cu predispoziție la hipocalcemie (în mod special la cei cu insuficiență renală severă), în decurs de două săptămâni după doza inițială.

Dacă un pacient prezintă simptome suspecte de hipocalcemie în timpul tratamentului, trebuie măsurată calcemia.

b. Pauza de tratament (Drug holiday) nu este recomandată, deoarece markerii biochimici ai turnoverului osos revin la nivelul inițial al tratamentului cu denosumab în 18 - 24 luni, iar riscul de fracturi noi vertebrale va crește.

c. Întreruperea tratamentului cu denosumab, în cazul unor reacții adverse sau ameliorării semnificative a riscului de fractură se va face la recomandarea medicului specialist, cu recomandarea continuării tratamentului minim 1 an cu bifosfonat cu remanență osoasă mare, pentru a evita creșterea riscului de fracturi la întreruperea tratamentului cu denosumab.



## **VII. Monitorizare**

a. Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament): evaluare DXA la 2 ani sau la recomandarea medicului curant;

b. Analize biochimice: calcemie, fosfatemie, creatinină/clearance creatinină, la 6 luni.

## **VIII. Medicii prescriptori**

Inițierea și continuarea se face de către medici cu specialitatea endocrinologie, reumatologie.

## **2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNUI DCI COMPENSAT**

Conform O.M.S. nr. 861/2014 actualizat, cu ultima completare din data de 31.07.2020,

- ◆ adăugarea reprezintă includerea în cadrul aceleiași indicații a unei alte concentrații, a altei forme farmaceutice, a unui segment populațional nou, **modificarea liniei de tratament**, includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale;
- ◆ pentru situațiile de adăugare pentru o altă concentrație sau o altă formă farmaceutică aferentă medicamentului deja evaluat, care se utilizează în cadrul aceleiași indicații cu concentrația sau forma farmaceutică deja evaluată, raportul pozitiv de evaluare se emite doar pentru situațiile în care prin această adăugare impactul este negativ sau neutru. În acest caz, comparatorul este medicamentul cu concentrația sau forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale;
- ◆ în vederea emiterii deciziei de adăugare în Listă de către ANMDMR pentru situația descrisă mai sus, trebuie îndeplinit doar criteriul prevăzut la nr. crt. 3 din tabelul nr. 1, respectiv analiza de impact financiar;
- ◆ analiza de impact financiar se va calcula conform metodologiei din anexa nr. 2 la ordin;
- ◆ pentru situațiile de adăugare pentru o altă concentrație sau o altă formă farmaceutică care se utilizează pe aceeași indicație cu concentrația sau forma farmaceutică deja evaluată, comparatorul este medicamentul cu concentrația sau forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate incluse în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale;
- ◆ costul terapiei reprezintă 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.



Conform 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, 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, punctul B art. 6

**6. Criterii de emiteră a deciziei pentru adăugare:**

[...]

*b) medicament corespunzător unei DCI deja compensate care, conform RCP, se poate administra și în alte linii de tratament pentru indicația pentru care a fost inclus în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale;*

[...].

Denosumab este un DCI evaluat conform OMS 861/2014 iar raportul a fost finalizat la data de 15.10.2019 și intrat în Listă prin Hotărârea nr. 315 din 23 aprilie 2020 în subprogramul "G22 Boli endocrine și metabolice (gușă endemică, insuficiență suprarenală cronică, diabetul insipid, mixedemul adultului, tumori hipofizare cu expansiune supraselară, tumori neuroendocrine și osteoporoză severă, hipercolesterolemie heterozigotă familială și nonfamilială, hipofosfatemia X-linkată, tulburări ale ciclului ureic)", poziția 16. Solicitantul a aplicat pentru linia a doua de tratament, după tratamentul cu bifosonați.

Medicamentul a primit aviz pozitiv de includere în Listă, organismele responsabile cu evaluarea tehnologiilor medicale din Franța și Anglia recomandând rambursarea în linia a 2-a, bifosonații reprezentând tratamentul de primă intenție.

Compania a solicitat rambursarea pentru linia I de tratament. Indicația din RCP nu este restrictivă ca și linie de tratament, dar conform 861/2014 extinderea de linie se face doar dacă ulterior rezumatul caracteristicilor produsului a fost actualizat cu o altă linie de tratament.

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață a declarat pe proprie răspundere că medicamentul este rambursat în linia I în următoarele state membre:



Tara	Compensat de sistemul de sanatate
Belgia	Da
Republica Cehă	Da
Danemarca	Da
Franța	Da
Germania	Da
Grecia	Da
Irlanda	Da
Italia	Da
Luxembourg	Da
Olanda	Da
Polonia	Da
Portugalia	Da
Slovacia	Da
Slovenia	Da
Spania	Da

### 3. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 modificat și completat prin O.M.S. nr.1353/30.07.2020, Metodologia de evaluare, I, punctul B art. 6, medicamentul cu **DCI Denosumab** indicat pentru: *Tratamentul osteoporozei la femeile în postmenopauză și la bărbații cu risc crescut de fracturi nu întrunește* criteriile de adăugare 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.

Raport finalizat în data: 26.10.2021

Director DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu