

## RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO DO PEDIDO DE COMPARTICIPAÇÃO DE MEDICAMENTO PARA USO HUMANO

DCI – Denosumab

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM	PVP
5301106	Prolia	Seringa pré-cheia - 1 unidade(s) - 1 ml, Solução injetável em seringa pré-cheia, doseada a 60 mg/ml	Amgen Europe, B.V.	€ 196,00

**Escalão de comparticipação: Regime Geral – B (69%)**

**Data de Comparticipação:** 19/04/2018

**Estatuto quanto à dispensa:** Medicamento Sujeito a Receita Médica

**Medicamento Genérico:** Sim  Não

**Indicações Terapêuticas à data da avaliação:**

Tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa e em homens com um risco aumentado de fraturas. Em mulheres na pós-menopausa Prolia reduz significativamente o risco de fraturas vertebrais, não vertebrais e da anca.

Tratamento da perda óssea associada à ablação hormonal em homens com cancro da próstata com um risco aumentado de fraturas. Nos homens com cancro da próstata a receberem ablação hormonal, Prolia reduz significativamente o risco de fraturas vertebrais.

**Classificação Farmacoterapêutica:** 9.6 Medicamentos que atuam no osso e no metabolismo do cálcio

**Código ATC:** M05BX04

Nota: Os preços aprovados no âmbito da comparticipação e outras informações podem ser revistos periodicamente. Para informação actualizada, consultar o [Infarmed](http://infarmed.gov.pt).

### 1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Na avaliação farmacoterapêutica foi concluído que, em mulheres com mais de 75 anos, na pós-menopausa, com osteoporose e com um risco aumentado de fraturas, existe sugestão de valor terapêutico acrescentado do denosumab em relação ao ácido zoledrónico desde sejam cumpridas, cumulativamente, as seguintes condições:

- Apresentação de contraindicação para os difosfonatos orais devido a hipersensibilidade ou anomalias do esófago;
- Apresentação de um score T de densidade mineral óssea inferior a -2,5 na coluna lombar ou anca total;
- Apresentação de um alto risco de fratura, definido como um risco de fratura a 10 anos superior a 20% (ou com prévia fratura de fragilidade) avaliada pelo instrumento FRAX da OMS.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Os estudos com denosumab incluíram uma população com alto risco de fraturas.
- Uma comparação indireta naive, entre os grupos denosumab e ácido zoledrónico, sugeriu que o

denosumab esteve associado a uma menor incidência de fraturas não vertebrais. Durante os estudos, observaram-se 238 fraturas não vertebrais em 3.902 doentes no grupo do denosumab, e 292 fraturas não vertebrais em 3.875 doentes no grupo do ácido zoledrónico (odds ratio 0,797; IC95% 0,668 a 0,952; p=0,012).

- Uma comparação indireta naive, entre os grupos denosumab e ácido zoledrónico, sugeriu que o denosumab esteve associado a uma menor mortalidade. Durante os estudos, observaram-se 70 mortes em 3.886 doentes no grupo do denosumab, e 130 mortes em 3.862 doentes no grupo do ácido zoledrónico (odds ratio 0,517; IC95% 0,385 a 0,694; p<0,0001).
- Uma comparação indireta naive, entre os grupos denosumab e ácido zoledrónico, sugeriu que o denosumab esteve associado a um menor número de eventos adversos graves. Durante o estudo, observaram-se 1004 eventos adversos graves em 3.886 doentes no grupo do denosumab, e 1158 eventos adversos graves em 3.862 doentes no grupo do ácido zoledrónico (odds ratio 0,814; IC95% 0,736 a 0,899; p<0,0001).
- Não existem dados comparando diretamente o denosumab com o ácido zoledrónico, nem dados de comparação indireta que mantenha a randomização (meta-análise em rede).

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento Prolia (DCI: Denosumab) no arsenal terapêutico, assim como os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características especificadas do medicamento e da doença em causa.

## 2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

<b>Propriedades farmacológicas</b>	Denosumab é um anticorpo (IgG2) monoclonal humano que tem por alvo o RANKL, ao qual se liga com elevada afinidade e especificidade, prevenindo a ativação do seu recetor, RANK, na superfície dos precursores dos osteoclastos e dos osteoclastos. A prevenção da interação entre RANKL/RANK inibe a formação, função e sobrevivência dos osteoclastos, reduzindo assim a reabsorção óssea no osso cortical e trabecular.  Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no <a href="#">Infomed</a> .
<b>Adequação das apresentações à posologia</b>	Cumprido o estipulado na Portaria n.º 1471/2004, de 21 de dezembro.
<b>Enquadramento legal</b>	Alínea a) do n.º 2 do artigo 14.º Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.
<b>Comparador selecionado</b>	Ácido zoledrónico, 5 mg em solução para perfusão de concentração 5 mg/100 ml.

<b>Valor terapêutico acrescentado</b>	<p>Valor Terapêutico Acrescentado (VTA), em mulheres com mais de 75 anos, na pós-menopausa, com osteoporose e com um risco aumentado de fraturas, face ao comparador selecionado (ácido zoledrónico), desde sejam cumpridas, cumulativamente, as seguintes condições:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– Apresentem contra-indicação para os difosfonatos orais devido a hipersensibilidade ou anomalias do esófago;</li><li>– Apresentem um score T de densidade mineral óssea inferior a -2,5 na coluna lombar ou anca total;</li><li>– Apresentem um alto risco de fratura, definido como um risco de fratura a 10 anos superior a 20% (ou com prévia fratura de fragilidade) avaliada pelo instrumento FRAX da OMS.</li></ul>
---------------------------------------	--

### 3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

<b>Termos de comparação</b>	<p>Comparador: Ácido zoledrónico, 5 mg em solução para perfusão de concentração 5 mg/100 ml. Posologia: 1 administração por ano.</p>
<b>Tipo de análise</b>	<p>Análise de custo-utilidade</p>
<b>Vantagem económica</b>	<p>De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo utilidade incremental e do impacto orçamental, que foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas dos medicamentos e da doença em causa, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar.</p>

### 4. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

A comparticipação do medicamento é objeto de um contrato entre o INFARMED I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto do artigo 6.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cummings SR et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2009; 361: 756-765
2. Miller PD et al. Denosumab or zoledronic acid in postmenopausal women with osteoporosis previously treated with oral bisphosphonates. J Clin Endocrinol Metab 2016; 101: 3163-3170
3. Black DM et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2007; 356: 1809-1822
4. Boonen S et al. Treatment with denosumab reduces the incidence of new vertebral and hip fractures in postmenopausal women at high risk. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 1727-1736

- 
5. McClung MR et al. Effect of denosumab treatment on the risk of fractures in sub-groups of women with postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2012; 27: 211-218
  6. Palacios S et al. Treatment with denosumab reduces secondary fracture risk in women with postmenopausal osteoporosis. *Climacteric* 2015; 18: 805-812
  7. Törring O et al. The effect of denosumab on risk of fracture over 3 years among elderly postmenopausal women: results from the FREEDMON trial. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 603 (abstract)
  8. Seeman E. Is a change in bone mineral density a sensitive and specific surrogate of anti-fracture efficacy?. *Bone* 2007; 41: 308-317
  9. Li Z et al. Statistical validation of surrogate endpoints: is bone density a valid surrogate for fracture? *J Musculoskel Neuron Interact* 2004; 4: 64-74
  10. Austin M et al. Relationship between bone mineral density changes with denosumab treatment and risk reduction for vertebral and nonvertebral fractures. *J Bone Miner Res* 2012; 27: 687-693