



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: FARICIMABUM

INDICAȚIE: *Vabysmo este indicat pentru tratamentul adulților pacienți cu afectare a acuității vizuale determinată de edemul macular diabetic (EMD)*

Data depunerii dosarului

21.04.2023

Numărul dosarului

12592

INCLUDERE CONDIȚIONATĂ





1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Faricimabum
- 1.2. DC: Vabysmo 120 mg/ml soluție injectabilă
- 1.3. Cod ATC: S01LA09
- 1.4. Data primei autorizări: 15 septembrie 2022
- 1.5. Deținătorul de APP: Roche Registration GmbH, Germania
- 1.6. Tip DCI: nouă
- 1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	soluție injectabilă
Concentrație	120 mg/ml
Calea de administrare	injectare intravitreană
Mărimea ambalajului	cutie cu 1 flac. din sticlă x 0,24 ml sol. sterilă și 1 ac bont cu filtru pentru transfer (30 luni)

- 1.8. Preț conform O.M.S. nr. 443/2022, actualizat, cu ultima completare din data de 28.06.2023

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	4.328,84 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	4.328,84 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Vabysmo 120 mg/ml soluție injectabilă

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Vabysmo este indicat pentru tratamentul adulților pacienți cu afectare a acuității vizuale determinată de edemul macular diabetic (EMD).	Doza recomandată este de 6 mg (0,05 ml soluție), administrată prin injectare intravitreană, primele 4 doze administrându-se la interval de 4 săptămâni (lunar). Ulterior, tratamentul este personalizat printr-o strategie de extindere progresivă a intervalelor dintre administrări. Pe baza evaluării de către medic a rezultatelor funcției vizuale și/sau modificărilor anatomice ale fiecărui pacient, intervalul dintre administrări poate fi extins la 16 săptămâni (4 luni), prin creșteri treptate de câte 4 săptămâni. În cazul modificării rezultatelor vizuale și/sau anatomice, intervalul dintre administrările tratamentului se va ajusta corespunzător și trebuie implementată o reducere a intervalului, dacă rezultatele vizuale și/sau anatomice se înrăutățesc. Nu au fost studiate intervalele de tratament mai scurte de 4 săptămâni între injecții. Vizitele pentru monitorizare în intervalul dintre administrări trebuie programate în funcție de starea clinică a pacientului și decizia medicului, dar nu există nicio cerință pentru monitorizarea lunară între injecții.	Acest medicament este indicat pentru tratamentul pe termen lung. Dacă rezultatele vizuale și/sau anatomice indică faptul că pacientul nu obține niciun beneficiu prin continuarea tratamentului, administrarea trebuie întreruptă.

PRECIZARE DETM PRIVIND CRITERIILE DE EVALUARE APLICATE

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață pentru medicamentul Vabysmo, Roche România SRL, a solicitat evaluarea dosarului medicamentului cu DCI Faricimabum prin aplicarea criteriilor menționate în tabelul nr. 4 din O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare.

2. ASPECTE GENERALE PRIVIND EDEMUL MACULAR DIABETIC **– EPIDEMIOLOGIE, FACTORI DE RISC, DIAGNOSTIC,** **PROGNOSTIC ȘI TRATAMENT –**

În diabetul zaharat (DZ) pot apărea manifestări la nivelul tuturor structurilor oculare (orbitei, nervilor, mușchilor extraoculari, anexelor oculare, corneei, irisului, corpiilor ciliari, pupilei, cristalinului, nervului optic, vitrosului, retinei), o parte dintre ele fiind benigne, altele (retinopatia diabetică) putând evolua cu alterarea serioasă a funcției oculare.

Retinopatia diabetică (RD) reprezintă o complicație microvasculară majoră a diabetului zaharat care afectează arteriolele, capilarele și venulele retiniene. Pot fi afectate și vase de calibru mai mare, în special venele. În general, retinopatia diabetică se dezvoltă după aproximativ 10 – 15 ani de evoluție a diabetului zaharat.

Edemul macular diabetic este o îngroșare a retinei centrale, ori a maculei și reprezintă o manifestare frecventă a retinopatiei diabetice care poate să apară în orice stadiu al retinopatiei diabetice și reprezintă principala cauză a deteriorării vederii centrale la pacienții cu retinopatie diabetică, indiferent de vârstă.

2.1.1. EPIDEMIOLOGIE

Edemul macular diabetic afectează 21 de milioane de oameni din întreaga lume, incluzând 12% dintre pacienții cu diabet zaharat tipul 1 și 28% dintre pacienții cu diabet zaharat tipul 2.

Unele date din literatura de specialitate atestă că 1/3 din pacienții cu RD dezvoltă edem macular diabetic. Alte date din literatura de specialitate atestă că prevalența edemului macular semnificativ clinic este de aproximativ 3% în țările industrializate. Rata de prevalență și rata de incidență a edemului macular diabetic sunt mai crescute în rândul pacienților cu diabet zaharat de tip 1 și a celor cu diabet zaharat insulino-tratat, conform rezultatelor furnizate de unele studii epidemiologice.

În ceea ce privește retinopatia diabetică, prevalența acestei complicații majore a diabetului zaharat ajunge la 97% atunci când evoluția diabetului depășește 15 ani, în cazul pacienților diagnosticați cu diabet zaharat insulino-dependent înainte de vârsta de 30 de ani. Prevalența RD este similară la femei și bărbați, afectând 70% dintre pacienții cu DZ tip 1 și 40% dintre cei cu DZ tip 2; studii recente arată o ușoară scădere a prevalenței globale a RD, în

poftida progreselor terapeutice; 6,96% dintre pacienți prezintă RD proliferativă, 10,2% edem macular, 10,2% prezentând pierderea vederii.

2.1.2. FACTORI DE RISC IMPLICATI ÎN APARIȚIA EDEMULUI MACULAR DIABETIC

Cea mai frecventă complicație a retinopatiei diabetice, edemul macular diabetic se poate dezvolta în oricare stadiu al severității retinopatiei diabetice, având o frecvență direct proporțională cu evoluția afectării retiniene.

Edemul macular diabetic și retinopatia diabetică au la bază aceleași procese fiziopatologice (pierderea pericitelor, dezvoltarea microanevrismelor retiniene, dilatarea capilarelor și inflamația vasculară care duc la creșterea permeabilității vasculare) care se dezvoltă după apariția microvasculopatiei determinate de hiperglicemie la pacienții cu diabet zaharat. Ruptura barierei hemato-retiniene care permite trecerea anormală a constituenților plasmatici spre retină și vitros, reprezintă cauza principală de edem macular cronic. Factorul VEGF are, de asemenea, proprietatea de a rupe bariera hemato-retinieneană.

Dintre factorii de risc implicați în apariția retinopatiei diabetice și implicit a edemului macular diabetic amintim: diabetul zaharat necontrolat, hipertensiunea arterială necontrolată, nefropatia diabetică, dislipidemia, sarcina.

2.1.3. DIAGNOSTIC

Edemul macular diabetic este caracterizat prin acumularea de lichid în aria maculară și prezența exudatelor dure, determinate de afectarea barierei hemato-retiniene din cauza hiperglicemiei, a acumulării de factori VEGF și citokine. În afara edemului retinian, maculopatia diabetică poate apărea ca urmare a ocluziei capilarelor perifoveale, leziuni care pot fi evidențiate cu ajutorul angiografiei. Lichidul retinian exsudat se acumulează inițial între stratul plexiform extern și nuclear intern ale retinei, iar în timp, edemul poate implica și stratul plexiform intern și stratul fibrelor nervoase retiniene, până când, eventual, întreaga retină devine edematoasă. Pe măsură ce se acumulează lichid în fovee, apare edemul macular cistoid.

În funcție de mecanismul formării edemului retinian, sunt descrise: edemul ischemic (prin distrugerea microcirculației retiniene foveale) și edemul prin tracțiune, în care o membrană epiretiniană se pliază și deformează suprafața retinei, dezorganizând structura acesteia.



În stadiile avansate ale edemului macular, în retină apar microchiști; lichidul intraretinian poate trece subretinian, decolând stratul fotoreceptorilor.

Diagnosticul edemului macular se bazează pe examinarea biomicroscopică a maculei și pe informațiile calitative și cantitative despre structura și grosimea maculei obținute prin tomografia în coerență optică.

Edemul macular are 5 pattern-uri distincte obiectivate cu ajutorul tomografiei computerizate în coerență optică:

1. Îngroșarea retiniană, cu aspect spongios
2. Edemul macular cistoid
3. Decolare retiniană foveală tracțională
4. Decolarea seroasă a retinei
5. Tensionarea (întinderea) membranei hialoide posterioare.

Angiografia cu fluoresceină evaluează vascularizația retiniană, completând examinarea oculară. Extravazarea fluoresceinei în timpi diferiți de investigație semnifică întreruperea barierei hemato-retiniene. Prin evidențierea zonelor de difuzie, edemele maculare diabetice pot fi clasificate în: edem de tip focal, edem de tip difuz sau mixt.

Angiografia cu fluoresceină poate fi utilizată ca element de ghidaj pentru tratarea edemului macular și ca un mijloc de evaluare a cauzei de scădere inexplicabilă a acuității vizuale. Angiografia fluoresceinică poate identifica absența perfuziei capilarelor maculare sau sursele de scurgere capilară (leakage) ce determină edemul macular diabetic.

Pot fi efectuate și alte examinări complementare pentru evaluarea stadiului edemului macular diabetic.

Edemul macular diabetic poate fi asimptomatic la debut. Pe măsura ce edemul macular se mută către fovea pacientul va avea vederea centrală înțeșată. Capacitatea de a citi și recunoaște obiecte, fețe sau diverse imagini va fi compromisă. Este important de menționat că stadiile avansate de edem macular diabetic pot fi prezente și în cazul absenței simptomatologiei vizuale.

Amintim cu titlu informativ, stadializarea edemului macular diabetic reflectată în clasificarea propusă de către Societatea Americană de Oftalmologie în anul 2003.

Niveau de sévérité de la maladie	Éléments observables en ophtalmoscopie dilatée
OM apparemment absent	Pas d'épaississement rétinien ou d'exsudats secs au pôle postérieur
OM apparemment présent	Épaississement rétinien ou exsudats secs au pôle postérieur
OMD minime	Épaississement rétinien ou exsudats secs au pôle postérieur mais distants du centre de la fovéa
OMD modéré	Épaississement rétinien ou exsudats secs s'approchant du centre de la macula mais n'atteignant pas le centre
OMD sévère	Épaississement rétinien ou exsudats secs atteignant le centre de la macula

D'après Wilkinson CP, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003 ; 110 : 1677-82.

(Sursa: Œdème maculaire diabétique, Classification de la maculopathie diabétique, P. Massin, 2016)

2.1.4. PROGNOSTIC

Conform datelor din literatura de specialitate edemul macular diabetic reprezintă cauza principală a pierderii vederii centrale la pacienții cu diabet zaharat și afectare retiniană. Aproximativ jumătate dintre pacienții cu edem macular diabetic își vor pierde două sau mai multe linii de acuitate vizuală în decurs de 2 ani dacă nu sunt tratați.

Marea majoritate a pacienților cu diabet zaharat vor dezvolta pe parcursul vieții o formă de retinopatie.

2.1.5. TRATAMENTUL EDEMULUI MACULAR DIABETIC

Se indică inițierea tratamentului, chiar dacă acuitatea vizuală nu este afectată, la pacienții cu edem macular semnificativ clinic definit ca fiind „edem localizat în centrul maculei sau în jurul a 500 μm de centrul maculei”.

Dintre terapiile utilizate pentru tratarea edemului macular diabetic amintim: fotocoagularea laser retiniană, agenții anti-VEGF, steroizii.

Decizia de a de a iniția tratamentul laser, de a iniția și repeta injectarea cu agenți anti-VEGF, de a schimba agenții terapeutici (ex. corticosteroizii intraoculari), și de a lua în considerare vitrectomia, este bazată pe aspectul tomografiei în coerență optică.

Fotocoagularea laser retiniană este recomandată în cazul tipului focal de edem macular diabetic, situat la distanță de fovee, precum și în caz de retinopatie diabetică proliferativă, sau de retinopatie diabetică pre-proliferativă forma severă.

Intervenția chirurgicală de fotocoagulare cu laser s-a dovedit a fi benefică în reducerea riscului de pierdere suplimentară a vederii la pacienții afectați, dar în general nu a fost benefică în inversarea acuității vizuale deja diminuate.



Agenții anti-VEGF, bevacizumab, ranibizumab și aflibercept sunt utilizați pentru tratarea tipului difuz sau focal de edem macular diabetic care afectează centrul foveei. Pentru majoritatea pacienților cu edem macular diabetic care prezintă afectarea centrului foveei și diminuarea acuității vizuale, injectarea intravitreană a agenților anti-VEGF este recomandată ca terapie de primă linie. În plus, în sarcină, terapia cu medicamentele anti-VEGF este contraindicată datorită existenței riscului de afectare a vaselor fetusului. La această categorie de pacienți doar fotocoagularea cu laser este indicată.

Terapiile anti-VEGF îmbunătățesc vederea și înlocuiesc nevoia de fotocoagulare cu laser pentru marea majoritate a pacienților cu edem macular diabetic. Majoritatea pacienților necesită administrarea aproape lunară de terapie intravitreală cu agenți anti-VEGF în timpul primelor 12 luni de tratament, fiind necesare mai puține injecții în anii următori pentru a menține remisiunea edemului macular diabetic afectat central.

Un studiu de eficacitate comparativă la care au participat pacienți cu deficiență vizuală moderată (vedere de 20/50 sau mai rău) determinată de prezența edemului macular diabetic, a demonstrat că terapia cu aflibercept oferă beneficii superioare dpdv vizual comparativ cu cele obținute în urma administrării de bevacizumab.

Pentru situațiile în care se constată persistența edemului macular diabetic în pofida administrării terapilor cu agenți anti-VEGF sau pacienții nu sunt candidați pentru terapia de primă linie cu agenți anti-VEGF, fotocoagularea focală maculară cu laser sau injectarea intravitreană de corticosteroid reprezintă alternative terapeutice.

3. EFICACITATE ȘI SIGURANȚĂ CLINICĂ

Siguranța și eficacitatea faricimab au fost evaluate în cadrul a două studii de non-inferioritate, randomizate, multicentrice, dublu-orb, controlate cu comparator activ, cu durata de 2 ani (YOSEMITE și RHINE), efectuate la pacienți cu edem macular diabetic (EMD).

În total, în cele două studii au fost înrolați 1891 de pacienți, dintre care 1622 (86%) pacienți au finalizat studiile până în săptămâna 100.

Un număr total de 1887 pacienți au fost tratați cu cel puțin o doză până în săptămâna 56 (1262 au fost tratați cu faricimab).

Pacienții au avut vârste cuprinse între 24 și 91 de ani, vârsta medie [DS] fiind de 62,2 [9,9] ani.

Populația totală a inclus atât pacienți netratați anterior cu inhibitori ai VEGF (78%), cât și pacienți care fuseseră tratați cu un inhibitor VEGF înainte de a participa la studiu (22%).



În ambele studii, pacienții au fost randomizați în raport de 1:1:1 la una din următoarele trei scheme de tratament:

- Faricimab 6 mg Q8W după primele 6 doze lunare.
- Faricimab 6 mg la intervale ajustabile de până la Q16W și anume la 4, 8, 12 sau 16 săptămâni, după primele 4 doze lunare.
- Aflibercept 2 mg Q8W după primele 5 doze lunare.

În brațul cu administrare la intervale ajustabile de până la Q16W, administrarea s-a efectuat conform unei scheme standardizate de extindere progresivă a intervalelor.

Intervalul a putut fi extins prin creșteri treptate de câte 4 săptămâni sau scăzut treptat cu câte 4 sau 8 săptămâni, pe baza criteriilor anatomice și/sau vizuale, utilizând datele obținute numai la vizitele de administrare a medicamentului de studiu.

Ambele studii au demonstrat eficacitatea tratamentului conform criteriului de evaluare principal, definit prin modificarea medie față de inițial a AVOC în anul 1 (calculată ca medie a rezultatelor de la vizitele din săptămânile 48, 52 și 56), măsurată pe baza scorului literelor ETDRS.

În ambele studii, pacienții tratați cu faricimab la intervale de până la Q16W au prezentat o modificare medie a AVOC față de valorile inițiale care a fost non-inferioară comparativ cu a pacienților tratați cu aflibercept Q8W în anul 1 și aceste îmbunătățiri ale vederii au fost menținute până în anul 2.

Rezultatele detaliate ale ambelor studii sunt prezentate în Tabelul 3, Tabelul 4, și figura 1 de mai jos.

După 4 doze inițiale administrate lunar, la pacienții din brațul cu schemă ajustabilă de administrare a faricimab de până la Q16W s-au putut administra între minimum 6 și maximum 21 de injecții, în total, până în săptămâna 96.

În săptămâna 52, 74% și 71% dintre pacienții brațului tratat cu faricimab la intervale ajustabile de până la Q16W au reușit să ajungă la intervale de administrare Q12W sau Q16W în studiul YOSEMITE și respectiv, studiul RHINE (53% și 51% la intervale Q16W, 21% și 20% la intervale Q12W).

Dintre acești pacienți, la 75% și 84% s-a menținut schema de administrare la intervale de minimum Q12W, fără reducerea intervalului sub Q12W, până în săptămâna 96; dintre pacienții care urmau schema de administrare Q16W în săptămâna 52, 70% și 82% dintre pacienți au menținut acest regim de administrare, fără reducerea intervalului dintre administrarea dozelor, până în săptămâna 96, în studiul YOSEMITE și, respectiv, RHINE.

În săptămâna 96, 78% dintre pacienții din brațul de tratament cu faricimab cu administrare la intervale ajustabile de până la Q16W au reușit să ajungă la intervale de Q16W sau Q12W între administrări în ambele studii (60% și 64% la intervale Q16W, 18% și 14% la intervale Q12W).

La 4% și 6% dintre pacienți s-a extins intervalul la Q8W și sau menținut intervale de administrare \leq Q8W până în săptămâna 96; 3% și 5% au fost tratați doar conform schemei Q4W, în studiul YOSEMITE și, respectiv, studiul RHINE.

Rezultatele detaliate ale analizelor studiilor YOSEMITE și RHINE sunt prezentate în Tabelul 3, Tabelul 4 și figura 1 de mai jos.

**Tabelul 3: Rezultatele privind eficacitatea din anul 1a și anul 2b ,
la vizitele de evaluare pe baza criteriului principal în studiul YOSEMITE**

Rezultate privind eficacitatea	YOSEMITE					
	Anul 1			Anul 2		
	Faricimab Q8W N = 315	Faricimab la intervale ajustabile de până la Q16W N = 313	Aflibercept pt Q8W N = 312	Faricimab Q8W N = 262	Faricimab la intervale ajustabile de până la Q16W N = 270	Aflibercept Q8W N = 259
Modificarea medie a AVOC față de nivelul inițial, măsurată prin scorul literelor ETDRS (Î ^a 97,5% în anul 1 și Î ^a 95% în anul 2)	10,7 (9,4, 12,0)	11,6 (10,3, 12,9)	10,9 (9,6, 12,2)	10,7 (9,4, 12,1)	10,7 (9,4, 12,1)	11,4 (10,0, 12,7)
Diferența în valoarea medie a LS (Î ^a 97,5% în anul 1, Î ^a 95% în anul 2)	-0,2 (-2,0, 1,6)	0,7 (-1,1, 2,5)		-0,7 (-2,6, 1,2)	-0,7 (-2,5, 1,2)	
Proporția pacienților cu o creștere a AVOC de cel puțin 15 litere față de momentul inițial (proporție ponderată prin CMH, Î ^a 95% în anul 1 și anul 2)	29,2% (23,9%, 34,5%)	35,5% (30,1%, 40,9%)	31,8% (26,6%, 37,0%)	37,2% (31,4%, 42,9%)	38,2% (32,8%, 43,7%)	37,4% (31,7%, 43,0%)
Diferența între proporțiile ponderate CMH (Î ^a 95% în anul 1 și anul 2)	-2,6% (-10,0%, 4,9%)	3,5% (-4,0%, 11,1%)		-0,2% (-8,2%, 7,8%)	0,2% (-7,6%, 8,1%)	
Proporția pacienților care nu au prezentat o scădere a AVOC de cel puțin 15 litere față de nivelul inițial (proporție ponderată prin CMH, Î ^a 95% în anul 1 și anul 2)	98,1% (96,5%, 99,7%)	98,6% (97,2%, 100,0%)	98,9% (97,6%, 100,0%)	97,6% (95,7%, 99,5%)	97,8% (96,1%, 99,5%)	98,0% (96,2%, 99,7%)
Diferența între proporțiile ponderate CMH (Î ^a 95% în anul 1 și anul 2)	-0,8% (-2,8%, 1,3%)	-0,3% (-2,2%, 1,5%)		-0,4% (-2,9%, 2,2%)	-0,2% (-2,6%, 2,2%)	

^a Media pe săptămânile 48, 52, 56;

^b Media pe săptămânile 92, 96, 100 AVOC:

Acuitate Vizuală Optim Corectată ETDRS: Studiul Retinopatiei Diabetice Tratate Precoce (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)

LS: cele mai mici pătrate (least squares)

Î^a: interval de încredere

CMH: Metoda Cochran–Mantel–Haenszel; un test statistic prin care se generează o estimare a unei corelații cu rezultat binar, utilizat pentru evaluarea variabilelor categorice.

Notă: Proporție ponderată CMH pentru brațul cu aflibercept, prezentată pentru comparația dintre Faricimab la fiecare 8 săptămâni și aflibercept; cu toate acestea, proporția ponderată CMH pentru comparația dintre Faricimab la intervale ajustabile și aflibercept este similară cu cea prezentată mai sus.

**Tabelul 4: Rezultatele privind eficacitatea din anul 1a și anul 2b ,
 la vizitele de evaluare pe baza criteriului principal în studiul RHINE**

Rezultate privind eficacitatea	RHINE					
	Anul 1			Anul 2		
	Vabysmo Q8W N = 317	Vabysmo la intervale ajustabile de până la Q16W N = 319	Aflibercept Q8W N = 315	Vabysmo Q8W N = 259	Vabysmo la intervale ajustabile de până la Q16W N = 282	Aflibercept Q8W N = 254
Modificarea medie a AVOC față de nivelul inițial, măsurată prin scorul literelor ETDRS (ÎI 97,5% în anul 1 și ÎI 95% în anul 2)	11,8 (10,6, 13,0)	10,8 (9,6, 11,9)	10,3 (9,1, 11,4)	10,9 (9,5, 12,3)	10,1 (8,7, 11,5)	9,4 (7,9, 10,8)
Diferența în valoarea medie a LS (ÎI 97,5% în anul 1, ÎI 95% în anul 2)	1,5 (-0,1, 3,2)	0,5 (-1,1, 2,1)		1,5 (-0,5, 3,6)	0,7 (-1,3, 2,7)	
Proporția pacienților cu o creștere a AVOC de cel puțin 15 litere față de momentul inițial (proporție ponderată prin CMH, ÎI 95% în anul 1 și anul 2)	33,8% (28,4%, 39,2%)	28,5% (23,6%, 33,3%)	30,3% (25,0%, 35,5%)	39,8% (34,0%, 45,6%)	31,1% (26,1%, 36,1%)	39,0% (33,2%, 44,8%)
Diferența între proporțiile ponderate CMH (ÎI 95% în anul 1 și anul 2)	3,5% (-4,0%, 11,1%)	-2,0% (-9,1%, 5,2%)		0,8% (-7,4%, 9,0%)	-8% (-15,7%, -0,3%)	
Proporția pacienților care nu au prezentat o scădere a AVOC de cel puțin 15 litere față de nivelul inițial (proporție ponderată prin CMH, ÎI 95% în anul 1 și anul 2)	98,9% (97,6%, 100,0%)	98,7% (97,4%, 100,0%)	98,6% (97,2%, 99,9%)	96,6% (94,4%, 98,8%)	96,8% (94,8%, 98,9%)	97,6% (95,7%, 99,5%)
Diferența între proporțiile ponderate CMH (ÎI 95% în anul 1 și anul 2)	0,3% (-1,6%, 2,1%)	0,0% (-1,8%, 1,9%)		-1,0% (-3,9%, 1,9%)	-0,7% (-3,5%, 2,0%)	

^aMedia pe săptămânile 48, 52, 56;

^b Media pe săptămânile 92, 96, 100

AVOC: Acuitate Vizuală Optim Corectată

ETDRS: Studiul Retinopatiei Diabetice Tratate Precoce (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)

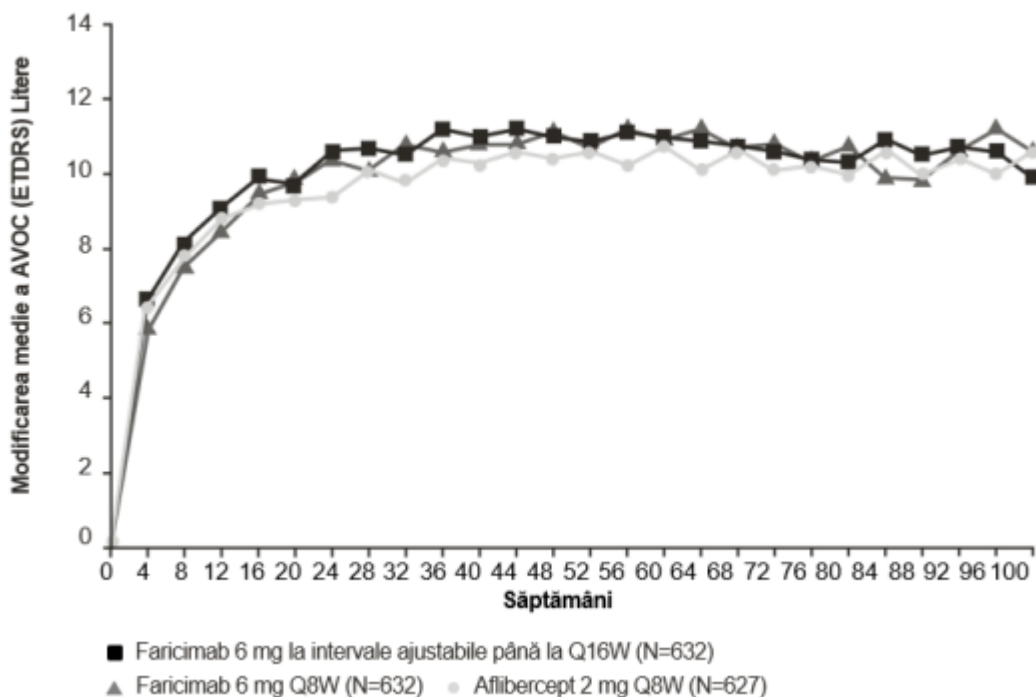
LS: cele mai mici pătrate (least squares)

ÎI: interval de încredere

CMH: Metoda Cochran–Mantel–Haenszel; un test statistic prin care se generează o estimare a unei corelații cu rezultat binar, utilizat pentru evaluarea variabilelor categorice.

Notă: Proporție ponderată CMH pentru brațul cu aflibercept, prezentată pentru comparația dintre faricimab la fiecare 8 săptămâni și aflibercept; cu toate acestea, proporția ponderată CMH pentru comparația dintre faricimab la intervale ajustabile și aflibercept este similară cu cea prezentată mai sus.

Figura 1: Modificarea medie a acuității vizuale de la momentul inițial la anul 2 (săptămâna 100); date combinate din studiile YOSEMITE și RHINE



Rezultatele privind eficacitatea la pacienții care nu au utilizat tratament cu inhibitori VEGF anterior participării la studiu și la nivelul tuturor celorlalte subgrupuri evaluabile (de exemplu, în funcție de vârstă, sex, rasă, valori HbA1c inițiale, acuitate vizuală inițială) din fiecare studiu au fost consecvente cu rezultatele de la nivelul populațiilor totale.

În cadrul studiilor, faricimab administrat Q8W și la intervale ajustabile de până la Q16W a demonstrat îmbunătățiri conform criteriului prespecificat de evaluare a eficacității, reprezentat de modificarea medie de la momentul inițial până în săptămâna 52 a scorului compus NEI VFQ -25, scor care a fost comparabil cu cel obținut cu aflibercept Q8W și a depășit pragul de 4 puncte. De asemenea, faricimab administrat Q8W și la intervale ajustabile de până la Q16W a demonstrat îmbunătățiri semnificative clinic conform criteriului prespecificat de evaluare a eficacității între momentul inițial și săptămâna 52 a scorurilor pentru activități implicând vederea de aproape, vederea la distanță și scorurilor pentru condus din cadrul chestionarului NEI VFQ -25, comparabile cu cele obținute cu aflibercept Q8W. Amplitudinea acestor modificări corespunde unui câștig de 15 litere în AVOC. Proporții comparabile de pacienți tratați cu faricimab administrat Q8W, faricimab la intervale ajustabile de până la Q16W și cu aflibercept administrat Q8W au prezentat o îmbunătățire semnificativă clinic, de ≥ 4 puncte, de la momentul inițial la săptămâna 52, a scorului compus NEI VFQ -25, criteriul prespecificat de evaluare a eficacității. Aceste rezultate au fost menținute până în săptămâna 100. Un alt parametru de eficacitate esențial în studiile privind EMD a fost

modificarea pe Scala severității retinopatiei diabetice din Studiul Retinopatiei Diabetice Tratate Precoce (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Diabetic Retinopathy Severity Scale, ETDRS-DRSS) de la momentul inițial până în săptămâna 52. Dintre cei 1891 de pacienți înrolați în studiile YOSEMITE și RHINE, 708 și 720 pacienți au fost evaluabili pe baza criteriilor de retinopatie diabetică (RD). La momentul inițial, scorurile ETDRS-DRSS variau între 10 și 71. Majoritatea pacienților, aproximativ 60%, prezentau RD neproliferativă în forme moderate până la severe (DRSS 43/47/53). Proporțiile pacienților care au obținut o îmbunătățire cu ≥ 2 trepte și ≥ 3 trepte față de scorul ETDRS-DRSS inițial în săptămâna 52 și săptămâna 96 sunt prezentate în Tabelul 5 și Tabelul 6 de mai jos.

Tabelul 5: Proporțiile pacienților care au obținut o îmbunătățire ≥ 2 trepte și ≥ 3 trepte față de scorul ETDRS-DRSS inițial în săptămâna 52 în studiul YOSEMITE (populația evaluabilă cu RD)

	YOSEMITE					
	52 săptămâni			96 săptămâni		
	Vabysmo Q8W n= 237	Vabysmo la intervale ajustabile de până la Q16W n= 242	Aflibercept Q8W n= 229	Vabysmo Q8W n = 220	Vabysmo la intervale ajustabile de până la Q16W n = 234	Aflibercept Q8W n = 221
Proporția pacienților cu îmbunătățire ≥ 2 trepte a scorului ETDRS-DRSS față de cel inițial (proporție ponderată CMH)	46,0%	42,5%	35,8%	51,4%	42,8%	42,2%
Diferența ponderată (ÎI 97,5% în anul 1, ÎI 95% în anul 2)	10,2% (1,6%, 18,7%)	6,1% (-2,4%, 14,6%)		9,1% (0,0%, 18,2%)	0,0% (-8,9%, 8,9%)	
Proporția pacienților cu îmbunătățire ≥ 3 trepte a scorului ETDRS-DRSS față de cel inițial (proporție ponderată CMH)	16,8%	15,5%	14,7%	22,4%	14,6%	20,9%
Diferența ponderată (ÎI 95% în anul 1 și anul 2)	2,1% (-4,3%, 8,6%)	0,6% (-5,8%, 6,9%)		1,5% (-6,0%, 9,0%)	-6,7% (-13,6%, 0,1%)	

ETDRS-DRSS: Scala severității retinopatiei diabetice din Studiul Retinopatiei Diabetice Tratate Precoce (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Diabetic Retinopathy Severity Scale)

ÎI: interval de încredere

CMH: Metoda Cochran–Mantel–Haenszel; un test statistic prin care se generează o estimare a unei corelații cu rezultat binar, utilizat pentru evaluarea variabilelor categorice.

Notă: Proporție ponderată CMH pentru brațul cu aflibercept prezentată pentru comparația dintre faricimab la fiecare 8 săptămâni și aflibercept; cu toate acestea, proporția ponderată CMH pentru comparația dintre faricimab la intervale ajustabile și aflibercept este similară cu cea prezentată mai sus

Tabelul 6: Proporțiile pacienților care au obținut o îmbunătățire ≥ 2 trepte și ≥ 3 trepte față de scorul ETDRS-DRSS inițial în săptămâna 52 în studiul RHINE (populația evaluabilă cu RD)

	RHINE					
	52 săptămâni			96 săptămâni		
	Faricimab Q8W n = 231	Faricimab la intervale ajustabile de până la Q16W n = 251	Aflibercept Q8W n = 238	Faricimab Q8W n = 214	Faricimab la intervale ajustabile de până la Q16W n = 228	Aflibercept Q8W n = 203
Proporția pacienților cu îmbunătățire ≥ 2 trepte a scorului ETDRS-DRSS față de cel inițial (proporție ponderată CMH)	44,2%	43,7%	46,8%	53,5%	44,3%	43,8%
Diferența ponderată (ÎI 97,5% în anul 1, ÎI 95% în anul 2)	-2,6% (-11,3%, 6,2%)	-3,5% (-12,1%, 5,1%)		9,7% (0,4%, 19,1%)	0,3% (-8,9%, 9,5%)	
Proporția pacienților cu îmbunătățire ≥ 3 trepte a scorului ETDRS-DRSS față de cel inițial (proporție ponderată CMH)	16,7%	18,9%	19,4%	25,1%	19,3%	21,8%
Diferența ponderată (ÎI 95% în anul 1 și anul 2)	-0,2% (-5,8%, 5,3%)	-1,1% (-8,0%, 5,9%)		3,3% (-4,6%, 11,3%)	-2,7% (-10,2%, 4,8%)	

ETDRS-DRSS: Scala severității retinopatiei diabetice din Studiul Retinopatiei Diabetice Tratate Precoce (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Diabetic Retinopathy Severity Scale)

ÎI: interval de încredere

CMH: Metoda Cochran–Mantel–Haenszel; un test statistic prin care se generează o estimare a unei corelații cu rezultat binar, utilizat pentru evaluarea variabilelor categorice.

Notă: Proporție ponderată CMH pentru brațul cu aflibercept prezentată pentru comparația dintre faricimab la fiecare 8 săptămâni și aflibercept; cu toate acestea, proporția ponderată CMH pentru comparația dintre faricimab la intervale ajustabile și aflibercept este similară cu cea prezentată mai sus.

Efectele tratamentului în subgrupurile evaluabile (de exemplu, în funcție de tratamentul anterior cu inhibitori VEGF, vârstă, sex, rasă, valori HbA1c inițiale și acuitate vizuală inițială) în fiecare studiu au fost în general concordante cu rezultatele de la nivelul populației totale. Efectele tratamentului în subgrupurile delimitate în funcție de severitatea RD la momentul inițial au fost diferite, cele mai mari îmbunătățiri ≥ 2 trepte ale scorului DRSS fiind observate în rândul pacienților cu DR neproliferativă moderat severă și severă, aproximativ 90% dintre aceștia obținând îmbunătățiri în mod consecvent la nivelul tuturor brațelor de tratament din ambele studii. Incidența evenimentelor adverse oculare în ochiul studiat a fost de 49,7%, 49,% și 45,4% și cea a evenimentelor adverse non-oculare a fost de 73,0%, 74,2% și 75,7%, până în săptămâna 100, în brațele tratate cu faricimab Q8W, faricimab până la Q16W și respectiv, aflibercept Q8W.



În studiile YOSEMITE și RHINE, parametrii anatomici corelați cu formarea edemelor maculare au fost incluși în evaluările activității bolii care au ghidat deciziile terapeutice.

În studiul YOSEMITE, reducerea medie a GSC de la momentul inițial la vizitele de evaluare conform criteriului principal (calculată ca medie pe parcursul săptămânilor 40-48) a fost superioară numeric celei observate cu aflibercept, mai exact de $-207 \mu\text{m}$ și $-197 \mu\text{m}$ la pacienții tratați cu faricimab la interval de 8 săptămâni (Q8W) și la intervale ajustabile de până la 16 săptămâni (Q16W), comparativ cu $-170 \mu\text{m}$ la pacienții tratați cu aflibercept Q8W; rezultatele în studiul RHINE au fost de $196 \mu\text{m}$, $188 \mu\text{m}$ și, respectiv $170 \mu\text{m}$. Au fost observate reduceri constante ale GSC până în anul 2.

În ambele studii, la proporții mai mari de pacienți din ambele brațe de tratament cu faricimab s-a obținut în timp absența LIR și absența EMD (definită prin valori ale GSC sub $325 \mu\text{m}$) până în anul 2, comparativ cu brațul de tratament cu aflibercept.

3. EVALUĂRI INTERNAȚIONALE

3.1. HAS- Haute Autorité de Santé

Evaluarea medicamentului cu DCI Faricimabum pentru indicația „*Vabysmo este indicat pentru tratamentul adulților pacienți cu afectare a acuității vizuale determinată de edemul macular diabetic (EMD)*”, a fost finalizată de către Comisia pentru Transparență, data publicării raportului de evaluare pe site-ul HAS fiind 22 februarie 2023. Având la bază rezultatele studiilor clinice RHINE și YOSEMITE, Comisia pentru Transparență a acordat aviz favorabil rambursării medicamentului evaluat, data acordării avizului fiind 18 ianuarie 2023, iar nivelul de rambursare propus fiind de 65%. Beneficiul terapeutic adus de terapia cu Vabysmo a fost considerat a fi important în tratamentul acuității vizuale reduse cauzată de edemul macular diabetic, în cazul formelor difuze sau cu extravazare în apropierea centrului maculei, la pacienții cu o scădere a acuității vizuale mai mică sau egală cu 5/10, pentru care managementul diabetului a fost optimizat. Comisia a recomandat inițierea tratamentului cu VABYSMO la pacienții care prezintă acuitate vizuală $\leq 5/10$ datorită caracteristicilor pacienților incluși în studiile clinice care au evaluat terapiile anti-VEGF.

Faricimab acționează prin inhibarea a două căi distincte, prin neutralizare: cea a angiopoietinei-2 (Ang-2) și cea a factorului A de creștere a endoteliului vascular (vascular endothelial growth factor A, VEGF-A). Prin dubla inhibare a Ang-2 și VEGF-A, faricimab reduce gradul de permeabilitate și inflamație vasculară, inhibă angiogeneza patologică și restabilește stabilitatea vasculară.



În cele 2 studii clinice RHINE și YOSEMITE analizate de către experții francezi, faricimab, anticorp monoclonal cu activitate anti-VEGF și anti-angiopoiétină-2, a fost comparat cu un medicament anti-VEGF, respectiv aflibercept.

Comparatori pentru medicamentul Vabysmo, considerați de către Comisia pentru Transparență au fost: ranibizumab (LUCENTIS), aflibercept (EYLEA), brolicizumab (BEOVU), dexamethasonă (OZURDEX). Dintre medicamentele comparator, doar dexametazona a fost considerată terapie de primă intenție.

Concluzia Comisiei pentru Transparență a fost că terapia cu Vabysmo reprezintă un tratament de primă intenție pentru categoria de pacienți pentru care a fost acordat beneficiu terapeutic important.

Pentru alte categorii de pacienți, Comisia pentru Transparență a considerat un beneficiu terapeutic insuficient.

3.2.1. NICE- National Institute for Health and Care Excellence

Medicamentul cu DCI Faricimabum a fost evaluat de către experții NICE pentru indicația menționată la punctul 1.9. conform raportului de evaluare publicat pe site-ul NICE la data de 29 iunie 2022 având nr. 799.

Recomandarea experților NICE, conform raportului publicat, este: Faricimab este recomandat ca o opțiune pentru tratarea deficienței de vedere cauzată de edemul macular diabetic la adulți, numai dacă:

- la începutul tratamentului grosimea centrală a retinei este de 400 de micrometri sau mai mult;
- compania farmaceutică furnizează faricimab conform aranjamentului comercial.

Medicamentele comparator luate în considerare de către experții evaluatori au fost: aflibercept și ranibizumab.

Avizul favorabil rambursării medicamentului Vabysmo pentru indicația precizată la punctul 1.9 a avut la bază rezultatele studiilor de fază III, YOSEMITE ȘI RHINE.

3.2.2. SMC- Scottish Medical Consortium

Raportul datat 7 octombrie 2022 având nr. SMC 2499 a fost publicat la data de 7 noiembrie 2022 pe site-ul autorității de reglementare în domeniul evaluării tehnologiilor medicale din Scoția și cuprinde avizul favorabil rambursării medicamentului cu DCI Faricimabum ca tratament al deficienței de vedere cauzată de prezența edemului macular diabetic. Avizul a fost condiționat de administrarea în regim restrictiv a acestei terapii. Categoria de pacienți pentru care a fost recomandat Vabysmo este reprezentată de pacienți adulți cu cea mai bună acuitate vizuală corectată la momentul inițial de 75 de litere sau mai puține ale scorului de litere ETDRS.

Avizul favorabil rambursării a fost acordat pe baza rezultatelor studiilor clinice care au stat la baza autorizării medicamentului Vabysmo precum și pe baza analizei economice propuse de către solicitant.

Concluzia experților scoțieni a fost că în cele două studii de fază III, YOSEMITE ȘI RHINE, faricimabul nu a fost inferior unui tratament cu anti-VEGF în ceea ce privește modificarea celei mai bune acuități vizuale corectate față de valoarea inițială, la interval de 1 an de zile.

Aflibercept și ranibizumab sunt medicamentele considerate comparator pentru Vabysmo de către experții scoțieni.

Recomandarea de rambursare a terapiei cu faricimab se aplică numai în contextul existenței unui aranjament comercial prestabilit, aprobat prin schema de acces a pacienților la medicamente, program utilizat în cadrul sistemului de sănătate scoțian.

3.3. IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

G-BA - der Gemeinsame Bundesausschuss

Raportul de evaluare a medicamentului Vabysmo ca terapie pentru pacienții cu afectare a acuității vizuale determinată de edemul macular diabetic, a fost publicat pe site-ul IQWiG. Datat 12 ianuarie 2023, având nr. A22-109, raportul prezintă drept comparatori pentru Vabysmo, medicamentele aflibercept și ranibizumab. Rezultatele studiilor clinice de fază III, RHINE și YOSEMITE au fost analizate de către experții germani, care au concluzionat că nu a fost dovedit niciun beneficiu adițional al terapiei cu faricimab față de niciunul dintre cei 2 comparatori.

Raportul G-BA publicat, datat 6 Aprilie 2023, prezintă aceleași concluzii care au fost menționate în raportul IQWiG.

4. STATUTUL DE COMPENSARE A DCI FARICIMABUM ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE ȘI MAREA BRITANIE

Conform declarației pe propria răspundere a solicitantului, medicamentul cu DCI Faricimabum este rambursat în Marea Britanie și 14 state membre ale UE, conform tabelului următor.

Nr. crt.	Țara	Compensare (Da/Nu)	Nivel de compensare	Condițiile de prescriere (inclusiv restricții) (Da/Nu)
1.	Croația	Da	100%	Da
2.	Austria	Da	100%	Da
3.	Olanda	Da	100%	Da
4.	Finlanda	Da	100%	Da
5.	Germania	Da	100%	Da
6.	Marea Britanie	Da	100%	Da
7.	Suedia	Da	100%	Da
8.	Slovenia	Da	100%	Da
9.	Danemarca	Da	100%	Da



10.	Portugalia	Da	100%	
11.	Grecia	Da	100%	
12.	Franța	Da	100%	
13.	Italia	Da	100%	
14.	Slovenia	Da	100%	
15.	Cehia	Da	100%	

5. COSTUL TERAPIEI

Comparatorul pentru medicamentul cu DCI Faricimabum propus de către solicitant are DCI Afliberceptum.

Medicamentul cu DCI Afliberceptum este listat în H.G. cu nr. 720/2008, actualizat, fiind încadrat în programul G26 Boli degenerative ale ochiului (glaucom și boli maculare), dar și în P3: Programul național de oncologie.

Programul G26 „Boli degenerative ale ochiului (glaucom și boli maculare)”, este inclus în sublista C care cuprinde „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%”, respectiv în Secțiunea C1 care include „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință”,.

În G26, medicamentul cu DCI Afliberceptum este poziționat la nr. 14 și este adnotat cu semnul „**”, specific tratamentelor care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății precum și cu litera „Ω”, specifică terapiilor care se efectuează în baza contractelor cost-volum încheiate.

În acest context amintim care sunt prevederile O.M.S. nr. 861/2014 actualizat privind alegerea unui comparator adnotat cu simbolul „Ω”, : „În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost-volum-rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată”,.

În ceea ce privește protocolul terapeutic aprobat pentru DCI Afliberceptum și menționat în O.M.S. nr. 564/499/2021 actualizat, acesta este redat în cele ce urmează:

„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 265 cod (S01LA05): DCI AFLIBERCEPTUM

I. Indicații

Afliberceptum este indicat la adulți pentru tratamentul:

a. degenerescenței maculare legată de vârstă (DMLV) forma neovasculară (umedă), exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, se codifică la prescriere prin codul 414 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).



b. afectării acuității vizuale determinată de edemul macular secundar ocluziei venei retinei (OVR de ram sau OVR centrală), exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, se codifică la prescriere prin codul 426 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

c. afectării acuității vizuale determinată de edemul macular diabetic (EMD), exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, se codifică la prescriere prin codul 426 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală)

II. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanța activă aflibercept sau la oricare dintre excipienți
- Infecție oculară sau perioculară activă sau suspectată
- Inflamație intraoculară activă, severă

III. Doze și Mod de administrare

Afliberceptum se administrează numai sub formă de injecții intravitreene.

Afliberceptum trebuie administrat numai de către un medic oftalmolog cu experiență în administrarea injecțiilor intravitreene.

a. Degenerescența maculară legată de vârstă (DMLV) forma neovasculară (umedă)

1. Doza recomandată de Afliberceptum este de 2 mg , echivalent cu 50 microlitri.

2. Tratamentul cu afliberceptum este inițiat cu o injecție o dată pe lună pentru trei administrări consecutive. Intervalul de tratament este apoi prelungit la două luni.

3. Pe baza interpretării de către medic a rezultatelor funcției vizuale și/sau modificărilor anatomice, intervalul de tratament poate fi menținut la două luni sau extins suplimentar, cu un regim de tip "tratează și prelungeste", crescând intervalele de injectare în incrementuri de 2 sau 4 săptămâni, astfel încât rezultatele vizuale și/sau anatomice să fie menținute stabile. În cazul în care rezultatele vizuale și/sau anatomice se deteriorează, intervalul de administrare a tratamentului trebuie scăzut în mod corespunzător.

În funcție de evaluarea medicului, programul vizitelor de monitorizare poate avea o frecvență mai mare decât cel al vizitelor pentru injectare.

Nu au fost studiate intervale de tratament între injectări mai lungi de patru luni sau mai mici de 4 săptămâni, conform rcp.



b. Afectarea acuității vizuale determinată de edemul macular secundar ocluziei venei retinei (OVR de ram sau OVR centrală)

Doza recomandată este de 2 mg aflibercept, echivalent cu 50 microlitri.

După injectarea inițială, tratamentul este administrat lunar. Intervalul dintre 2 doze nu trebuie să fie mai mic de o lună. Tratamentul lunar continuă până când se obține acuitatea vizuală maximă și/sau nu există semne de activitate a bolii.

Poate fi necesară administrarea o dată la interval de patru săptămâni, timp de trei luni consecutiv sau mai mult. Tratamentul poate fi continuat cu un regim de tip "tratează și prelungeste", crescând progresiv intervalul de administrare a tratamentului, astfel încât rezultatele vizuale și/sau anatomice să fie menținute stabile, însă nu există date suficiente pentru a concluziona referitor la durata acestui interval.

În cazul în care rezultatele vizuale și/sau anatomice se deteriorează, intervalul de administrare a tratamentului trebuie scăzut în mod corespunzător. Schema de monitorizare și tratament trebuie stabilită de către medicul curant în funcție de răspunsul individual al pacientului.

c. Afectarea acuității vizuale determinată de edemul macular diabetic (EMD)

Doza recomandată de Afliberceptum este de 2 mg aflibercept, echivalent cu 50 microlitri.

Tratamentul cu Afliberceptum este inițiat cu o injecție o dată pe lună, pentru 5 administrări consecutive, urmat de o injecție la interval de 2 luni.

După primele 12 luni de tratament cu Afliberceptum, și pe baza rezultatelor funcției vizuale și/sau modificărilor anatomice, intervalul de tratament poate fi extins, cu un regim de tip "tratează și prelungeste", crescând progresiv intervalul de administrare a tratamentului de regulă cu ajustări de 2 săptămâni, astfel încât rezultatele funcției vizuale și/sau anatomice să fie menținute stabile; nu există date suficiente pentru a concluziona referitor la durata acestui interval, datele fiind limitate pentru intervale de tratament mai mari de 4 luni.

În cazul în care rezultatele vizuale și/sau anatomice se deteriorează, intervalul de administrare a tratamentului trebuie scăzut în mod corespunzător.

Prin urmare, programul de monitorizare trebuie să fie stabilit de către medicul curant și poate fi realizat cu o frecvență mai mare decât programul de injecții recomandat.

IV. Monitorizare

Imediat după injectarea intravitreeană, pacienții trebuie monitorizați pentru creșterea presiunii intraoculare.

După injectarea intravitreeană, pacienții trebuie instruiți să raporteze fără întârziere orice simptome sugestive de endoftalmită (ex. durere oculară, înroșirea ochiului, fotofobie, vedere încețoșată).



Nu este necesară monitorizarea între administrări.

Monitorizarea activității bolii poate include examen clinic, teste funcționale sau tehnici imagistice (ex. tomografie în coerență optică sau angiografii).

V. Prescriptori:

Tratamentul se inițiază și se continuă de către medicul în specialitatea oftalmologie,,.

În ceea ce privește raportarea la CaNaMed pentru efectuarea calculului costurilor terapiilor, precizăm care sunt prevederile O.M.S. nr. 861/2014 actualizat: „Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volumrezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare„.

Prin urmare, la data depunerii dosarului de evaluare, respectiv 21.04.2023, CANAMED-ul aflat în vigoare cuprindea ultimele modificări aduse prin O.M.S. nr. 847 din 28 martie 2023, având data aplicării 01.04.2023.

Conform acestei ediții a CANAMED-ului,

- medicamentul cu DCI Afliberceptum (DC Eylea 40 mg/ml soluție injectabilă) este condiționat în cutie x 1 flacon din sticlă cu soluție injectabilă + 1 ac cu filtru sau în cutie x 1 flacon soluție injectabilă 4 mg/100 microlitri, ambele forme de comercializare având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 3075,09 lei.
- medicamentul cu DCI Faricimabum este condiționat în cutie cu 1 flac. din sticlă x 0,24 ml sol. sterilă și 1 ac bont cu filtru pentru transfer, având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 4.328,84 lei.

Întrucât pentru situații în care pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată în RCP 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, calculul terapiei pentru medicamentul Vabysmo cât și pentru medicamentul Eylea se va efectua pe o perioadă de 3 ani calendaristici.

Terapia cu DCI Afliberceptum (DC Eylea) in edemul macular diabetic

Conform RCP Eylea 40 mg/ml soluție injectabilă,

- pentru afectarea acuității vizuale determinată de edemul macular diabetic (EMD), doza recomandată este de 2 mg aflibercept, echivalent cu 0,05 ml.
- tratamentul cu Eylea este inițiat cu o injecție o dată pe lună pentru cinci administrări consecutive, urmat de o injecție la interval de două luni.



- pe baza interpretării de către medic a rezultatelor funcției vizuale și/sau modificărilor anatomice, intervalul de tratament poate fi menținut la 2 luni sau individualizat, cu un regim de tip „tratament și extindere”, crescând de regulă intervalul de administrare a tratamentului cu ajustări de 2 săptămâni, astfel încât rezultatele funcției vizuale și/sau anatomice să fie menținute stabile.
- există date limitate pentru intervale de tratament mai mari de 4 luni.
- în cazul în care rezultatele vizuale și/sau anatomice se deteriorează, intervalul de administrare a tratamentului trebuie scăzut în mod corespunzător. Intervalele de tratament mai scurte de 4 săptămâni nu au fost studiate.
- programul de monitorizare trebuie să fie stabilit de către medicul curant.
- dacă rezultatele vizuale și anatomice indică faptul că pacientul nu prezintă beneficii prin continuarea tratamentului, administrarea Eylea trebuie oprită.

Având în vedere aspectele menționate rezultă că pentru o perioadă de 3 ani costul terapiei cu Afliberceptum (pentru 1 ochi) este 61,501.8 lei (20fl x 3075.09 lei).

Terapia cu DCI Faricimab (DC Vabysmo) in edemul macular diabetic

Medicamentul cu DCI Faricimab (DC Vabysmo) 120 mg/ml soluție injectabilă este condiționat în cutie x1 flacon cu soluție injectabilă având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 4.328,84 lei.

Conform RCP Vabysmo, doza recomandată este de 6mg (0,05ml soluție), administrată prin injecție intravitreană, primele 4 doze administrându-se la interval de 4 săptămâni (lunar). Ulterior, tratamentul este personalizat printr-o strategie de extindere progresivă a intervalelor dintre administrări. Pe baza evaluării de către medic a rezultatelor funcției vizuale și/sau modificărilor anatomice ale fiecărui pacient, intervalul dintre administrări poate fi extins la 16 săptămâni (4 luni), prin creșteri treptate de câte 4 săptămâni.

Considerând creșterea treptată cu câte o lună a intervalului dintre administrări, până la 4 luni, între administrări, costul terapiei pe o perioadă de 3 ani cu Vabysmo (pentru 1 ochi) este 51,946.08 lei (12fl x 4.328,84 lei).

Impactul bugetar rezultat este -15,53%.



6. PUNCTAJ

Criterii de evaluare	Punctaj
DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit clasificarea BT 1 - major/important din partea HAS sau au primit clasificarea BT 3 - insuficient din partea HAS	15 / 0
DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP, din partea autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere că beneficiază de compensare în Marea Britanie fără restricții comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS și documentația aferentă	15
DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWIG/G-BA) nu demonstrează beneficiu terapeutic adițional față de comparator sau beneficiul este mai mic față de comparator sau pentru care nu s-a emis raport de evaluare	0
Statutul de compensare a DCI Farcimabum în statele membre ale UE și Marea Britanie	25
Costul terapiei	
DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care generează mai mult de 5% economii față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului	30
OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, Anexa Nr. 1, Art. 1, c)	
INCLUDERE CONDIȚIONATĂ	

7. CONCLUZII

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Farcimabum pentru indicația „Vabysmo este indicat pentru tratamentul adulților pacienți cu afectare a acuității vizuale determinată de edemul macular diabetic,, **întrunește punctajul de includere 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.**



8. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru DCI **Farcimabum** având indicația „*Vabysmo este indicat pentru tratamentul adulților pacienți cu afectare a acuității vizuale determinată de edemul macular diabetic,*”.

Referințe bibliografice:

1. ORDIN Nr. 2.128 din 13 octombrie 2021 privind aprobarea Ghidului de management al diabetului zaharat
2. EPAR Vabysmo
3. Œdème maculaire diabétique, C. Delcourt, 2016
4. ADA Diabetes Standards of Care 2023
5. O.M.S. nr. 443/2022 cu modificările și completările ulterioare
6. O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare
7. H.G. nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare
8. O.M.S./C.N.A.S. nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare
9. HAS, VABYSMO_OMD_18012023_AVIS_CT20042
10. NICE, Technology appraisal guidance [TA799]Published: 29 June 2022
11. SMC, farcimab (Vabysmo®) is accepted for restricted use within NHSScotland, SMC2499
12. IQWIG, [A22-109] Faricimab (visual impairment due to diabetic macular oedema) – Benefit assessment acc. to § 35a Social Code Book V
13. G-BA, Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Faricimab (Diabetisches Makulaödem)
14. Aportul tomografiei în coerența optică în diagnosticul și clasificarea edemului macular diabetic, Diana Popa, 2011
15. Prevenția complicațiilor oculare ale diabetului, Andreea Ciubotaru, 2019

Raport finalizat la data de : 24.07.2023

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU