



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

### DCI: TIXAGEVIMAB+CILGAVIMAB

#### INDICAȚIE:

- *pentru profilaxia COVID-19 înainte de expunere la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu greutate corporală de cel puțin 40 kg*
- *pentru tratament la adulți și adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste, cu greutatea corporală de cel puțin 40 kg) cu COVID-19, care nu necesită administrare suplimentară de oxigen și care prezintă un risc crescut de progresie la COVID-19 severă*

Data depunerii dosarului

1.11.2022

Număr dosar

15796

**PUNCTAJ: 80**





## 1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: TIXAGEVIMAB+CILGAVIMAB  
1.2. DC: EVUSHELD 150 mg + 150 mg soluție injectabilă  
1.3. Cod ATC: J06BD03  
1.4. Data eliberării APP: 25.03.2002  
1.5. Deținătorul APP: ASTRAZENECA AB - SUECIA  
1.6. Tip DCI: nouă  
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

	TIXAGEVIMAB	CILGAVIMAB
<b>Forma farmaceutică</b>	Soluție injectabilă (injecție)	
<b>Concentrații</b>	tixagevimab 150 mg în 1,5 ml (100 mg/ml)	cilgavimab 150 mg în 1,5 ml (100 mg/ml)
<b>Calea de administrare</b>	două injecții intramusculare, secvențiale, separate	
<b>Mărimea ambalajului</b>	Cutie cu 1 flac. (tixagevimab) care conține 1,5 ml sol. inj. + 1 flac. (cilgavimab) care conține 1,5 ml sol. inj.	

- 1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 443/2022 actualizat:

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj:	1 fiolă
EVUSHELD 150 mg + 150 mg soluție injectabilă	5.682,95 RON

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitate terapeutică :	1 fiolă
EVUSHELD 150 mg + 150 mg soluție injectabilă	5.682,95 RON

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Evusheld :

Indicație terapeutică:

*Profilaxia înainte de expunere:* EVUSHELD este indicat pentru profilaxia COVID-19 înainte de expunere la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu greutate corporală de cel puțin 40 kg.



**Tratament:** EVUSHELD este indicat pentru tratament la adulți și adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste, cu greutatea corporală de cel puțin 40 kg) cu COVID-19, care nu necesită administrare suplimentară de oxigen și care prezintă un risc crescut de progresie la COVID-19 severă.

**Doze și mod de administrare :** Administrarea trebuie să se facă în condiții în care este posibil tratamentul reacțiilor de hipersensibilitate severe, cum este anafilaxia. Persoanele trebuie să fie observate după administrare în conformitate cu practica medicală locală.

**Doze:**

**Profilaxia înainte de expunere**

Doza recomandată la adulții și adolescenții cu vârsta de 12 ani și peste, cu greutatea corporală de cel puțin 40 kg, este 150 mg tixagevimab și 150 mg cilgavimab, administrată ca două injecții intramusculare, secvențiale, separate. Nu sunt disponibile date privind siguranța și eficacitatea în cazul administrării repetate.

**Tratament**

Tratament Doza recomandată la adulții și adolescenții cu vârsta de 12 ani și peste, cu greutate corporală de cel puțin 40 kg, este 300 mg tixagevimab și 300 mg cilgavimab administrată ca două injecții intramusculare, secvențiale, separate.

**Tabelul 1 Doza recomandată**

<b>Indicație</b>	<b>Doza de EVUSHELD tixagevimab + cilgavimab</b>	<b>Doza de anticorpi</b>	<b>Numărul necesar de flacoane<sup>a</sup></b>	<b>Volumul de extras din flacon</b>
<b>Profilaxie înainte de expunere</b>	<b>150 mg + 150 mg (1 cutie de EVUSHELD)</b>	<b>tixagevimab 150 mg</b>	<b>1 flacon (capac gri închis)</b>	<b>1,5 ml</b>
		<b>cilgavimab 150 mg</b>	<b>1 flacon (capac alb)</b>	<b>1,5 ml</b>
<b>Tratament</b>	<b>300 mg + 300 mg (2 cutii de EVUSHELD)</b>	<b>tixagevimab 300 mg</b>	<b>2 flacoane (capac gri închis)</b>	<b>3,0 ml</b>
		<b>cilgavimab 300 mg</b>	<b>2 flacoane (capac alb)</b>	<b>3,0 ml</b>

<sup>a</sup> Fiecare flacon conține un exces pentru a permite prelevarea a 150 mg (1,5 ml).

**Grupe speciale de pacienți**

**Vârstnici**

Nu este necesară ajustarea dozei.

**Insuficiență renală**

Nu este necesară ajustarea dozei.

**Insuficiență hepatică**



Nu este necesară ajustarea dozei.

#### *Copii și adolescenți*

Nu este necesară ajustarea dozei la adolescenții cu vârsta de 12 ani și peste, cu greutatea corporală de cel puțin 40 kg. Siguranța și eficacitatea EVUSHELD la copiii cu vârsta sub 12 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

#### **Precizare DETM**

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, AstraZeneca Pharma SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI Tixagevimab+Cilgavimab și DC EVUSHELD 150 mg + 150 mg soluție injectabilă, pentru indicația terapeutică *„Profilaxia înainte de expunere: EVUSHELD este indicat pentru profilaxia COVID-19 înainte de expunere la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu greutate corporală de cel puțin 40 kg. Tratament: EVUSHELD este indicat pentru tratament la adulți și adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste, cu greutatea corporală de cel puțin 40 kg) cu COVID-19, care nu necesită administrare suplimentară de oxigen și care prezintă un risc crescut de progresie la COVID-19 severă”*, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 5<sup>1</sup>, respectiv *„Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate pentru tratamentul bolilor infecțioase provocate de agenți patogeni ce pot determina epidemii/pandemii cu impact major asupra sănătății publice”*.

#### **COVID-19**

SARS-CoV-2 este un nou coronavirus uman responsabil de pandemia bolii Coronavirus 2019 (COVID-19).

Cu o valoare de bază a numărului de reproducere R0 la începutul pandemiei estimată între 2,43 și 3,10 fără intervenție medicală, SARS-CoV-2 este foarte transmisibil de la persoană la persoană, ceea ce a contribuit la răspândirea sa exponențială la nivel mondial.

La nivel global, în septembrie 2022, au fost înregistrate 603.711.760 de cazuri confirmate de COVID-19, inclusiv 6.484.136 de decese, raportate la OMS. În Europa, au fost confirmate 249.105.808 cazuri. {Organizația Mondială a Sănătății (OMS) 2022}.

Simptomele clinice apar cel mai frecvent între zilele 4 și 5 de la expunere, cele mai frecvente simptome raportate fiind febră, tuse, oboseală și dificultăți de respirație. Pneumonia și sindromul de detresă respiratorie acută sunt complicațiile majore ale COVID-19. Infecția cu SARS-CoV-2 poate activa răspunsurile imune înnăscute și adaptative și poate duce la răspunsuri inflamatorii masive mai târziu în cursul bolii.

Răspunsurile inflamatorii necontrolate pot duce la leziuni tisulare localizate și sistemice. Severitatea COVID-19 depinde de dezvoltarea furtunii de citokine caracterizată prin niveluri serice crescute de citokine proinflamatorii. Mai mult, anticorpilor specifici IgG-, IgM- și IgA împotriva SARS-CoV-2 pot fi detectați la majoritatea pacienților, împreună cu ARN viral.

Perioada estimată de incubație pentru COVID-19 este de până la 14 zile (cu o mediană de 4 - 5 zile de la expunere până la debutul inițial al simptomelor). Simptomele COVID-19, dacă sunt prezente, diferă în funcție de



severitatea bolii. Simptomele cel mai frecvent asociate cu o boală simptomatică ușoară până la moderată includ febră, tuse, oboseală, dureri musculare, dureri de cap, dureri în gât, congestie nazală, dificultăți de respirație greață, vărsături, diaree și pierderea simțului gust sau miros.

COVID-19 este o boală sistemică care afectează nu doar tractul respirator, ci și țesuturile miocardice, renale, neurologice, gastrointestinale și faringiene și unde au fost identificați receptori hACE2.

Pacienții pot evolua spre pneumonie severă sau pot dezvolta sindromul de detresă respiratorie acută, care este cauza principală a insuficienței respiratorii, și afectarea directă a organelor de către virus contribuie probabil la insuficiența multiorganică.

O parte dintre pacienții care se recuperează după COVID-19 continuă să sufere de simptome pe termen lung. Factorii de risc de mortalitate asociați cu COVID 19 includ vârsta > 60 de ani, (semnificativ mai mare pentru cei peste 80 de ani), sex masculin și afecțiuni medicale cronice, inclusiv hipertensiune arterială, diabet, obezitate și boli cardiovasculare.

Există mai multe vaccinuri COVID-19 validate pentru utilizare de către OMS prin procesul EUL (Emergency Use Listing): Pfizer/BioNTech Comirnaty (din 31 decembrie 2020), SII/COVISHIELD AstraZeneca/AZD1222 (din 16 februarie 2021), Janssen/Ad26.COV 2.S dezvoltat de Johnson & Johnson (din 12 martie 2021), Moderna COVID-19 mRNA 1273 (din 30 aprilie 2021), Sinopharm COVID-19 (din 7 mai 2021), Sinovac-CoronaVac (din 1 iunie 2021), Bharat Biotech BBV152 COVAXIN (din 3 noiembrie 2021), Covovax NVX-CoV2373 (din 17 decembrie 2021) și Nuvaxovid NVX-CoV2373 (din 20 decembrie 2021). Primul program de vaccinare în masă a început în decembrie 2020.

În general, în ciuda programelor eficiente de vaccinare, COVID-19 rămâne o amenințare globală, cu un număr semnificativ de pacienți care contractează boala. Intervenția timpurie este esențială pentru a preveni progresia către boala severă, în special pentru cei care prezintă un risc ridicat de COVID-19 sever.

Managementul clinic al COVID-19 se bazează pe acordarea îngrijirii suportive și există un număr limitat de intervenții de tratament sau de prevenire eficiente aprobate/autorizate, care includ antivirale, precum și mAb (de exemplu remdesivir, ritonavir, regdanvimab, casirivimab, imdevimab, sotrovimab).

Abordarea terapeutică a COVID-19 în România, este reglementată prin Ordinul Ministrului Sănătății Nr. 487\*) din 23 martie 2020 pentru aprobarea protocolului de tratament al infecției cu virusul SARS-Cov-2, cu modificările și completările ulterioare, care cuprinde *Protocolul de tratament al infecției cu virusul SARS-CoV-2*.

În 30 ianuarie 2020 COVID-19 a fost declarată urgență de sănătate publică, până în 11 mai 2023.

## **EFICACITATE ȘI SIGURANȚĂ CLINICĂ TIXAGEVIMAB+CILGAVIMAB (EVUSHELD)**

### *Profilaxia COVID-19*

PROVENT este un studiu clinic de fază III, randomizat (2:1), dublu-orb, controlat cu placebo, în curs de desfășurare, care evaluează EVUSHELD în profilaxia COVID-19 pre-expunere la persoane adulte cu vârsta ≥18 ani.



Participanții înrolați au fost considerați ca având un risc crescut de răspuns inadecvat la imunizarea activă (din cauza vârstei  $\geq 60$  de ani, comorbidităților, bolilor cronice preexistente, statusului de imunitate compromisă sau intoleranței la vaccinare) sau un risc crescut de infectare cu SARS-CoV-2 (din cauza locului sau a circumstanțelor în care se aflau la momentul înrolării, de exemplu, personal din domeniul sănătății, inclusiv personalul din centrele de îngrijire pe termen lung, cei care lucrează în medii industriale cu risc crescut sau cei care locuiesc în zone cu densitate ridicată a populației, inclusiv studenții din cămine și personalul din unitățile militare). Participanților li s-au administrat dozele de 150 mg tixagevimab și 150 mg cilgavimab sau placebo, sub forma a două injecții intramusculare. Din studiu au fost excluși participanții cu antecedente de infecție cu SARS-CoV-2 confirmată în laborator sau cu titru pozitiv al anticorpilor anti-SARS-CoV-2 la screening.

Datele demografice inițiale au fost bine echilibrate între brațele de tratament cu EVUSHELD și cel cu administrare de placebo. Vârsta mediană a fost 57 de ani (cu 24% dintre participanți cu vârsta de 65 de ani sau peste și 4% dintre participanți cu vârsta de 75 de ani sau peste), 46% dintre participanți au fost femei, 73% au fost caucazieni, 3% au fost asiatici, 17% au fost negri/afro-americani și 15% au fost hispanici/latino. Dintre cei 5197 de participanți, 78% aveau comorbidități sau caracteristici inițiale asociate cu un risc crescut de COVID-19 severă, inclusiv obezitate (42%), diabet zaharat (14%), boală cardiovasculară (8%), cancer, inclusiv istoric de cancer (7%), boală pulmonară obstructivă cronică (5%), boală renală cronică (5%), boală hepatică cronică (5%), utilizarea de medicamente imunosupresoare (3%) și boală imunosupresoare (<1%).

Analiza primară a inclus 5172 de participanți cu rezultat negativ la testul RT-PCR pentru SARS-CoV-2 la momentul inițial, dintre care la 3441 s-a administrat EVUSHELD și la 1731 s-a administrat placebo. EVUSHELD a redus semnificativ (valoare  $p < 0,001$ ) riscul de boală simptomatică cu rezultat pozitiv la testul RT-PCR pentru SARS-CoV-2 (COVID-19), în comparație cu placebo. Durata mediană de urmărire după administrare a fost de 83 de zile.

Eficacitatea a fost consecventă în subgrupurile predefinite, inclusiv în ceea ce privește vârsta, sexul, etnia și comorbiditățile inițiale sau caracteristicile asociate cu un risc crescut de boală COVID-19 severă.

În rândul participanților la care s-a administrat EVUSHELD nu au existat evenimente severe/critice asociate COVID-19 (definite ca boală simptomatică cu rezultat pozitiv la testul RT-PCR pentru SARS-CoV-2, cel puțin cu pneumonie [febră, tuse, tahipnee sau dispnee și infiltrate pulmonare] sau hipoxie [ $SpO_2 < 90\%$  în aerul respirat și/sau detresă respiratorie severă] și un scor de 5 sau mai mare pe Scala OMS a progresiei clinice), față de un eveniment (0,1%) apărut în grupul la care s-a administrat placebo.

A fost stabilit un moment suplimentar limită pentru colectarea datelor pentru a furniza analize posthoc actualizate privind siguranța și eficacitatea; durata mediană de urmărire a fost de 6,5 luni pentru participanții din ambele brațe, de tratament cu EVUSHELD și administrare de placebo. Reducerea riscului relativ de boală simptomatică cu rezultat pozitiv la testul RT-PCR pentru SARS-CoV-2 a fost de 83% (ÎI 95% 66, 91), cu 11/3 441 (0,3%) evenimente în brațul de tratament cu EVUSHELD și 31/1 731 (1,8%) evenimente în brațul cu administrare de



placebo. În rândul participanților tratați cu EVUSHELD nu au existat evenimente severe/critice de COVID-19, comparativ cu cinci evenimente în rândul participanților la care s-a administrat placebo.

În analizele exploratorii ale tuturor participanților cărora li s-a administrat EVUSHELD sau placebo, inclusiv a celor 25 participanți care ulterior că au fost depistați ca aveau test SARS-CoV-2 RT-PCR pozitiv la momentul inițial, reducerea riscului relativ de boală simptomatică cu test SARS CoV 2 RT PCR pozitiv a fost de 78% (ÎI 95% 59, 88), cu 14/3 460 (0,4%) evenimente în brațul de tratament cu EVUSHELD și 31/1 737 (1,8%) evenimente în brațul cu administrare de placebo, la o urmărire mediană de 6,5 luni.

#### *Tratamentul COVID-19 ușoară până la moderată*

TACKLE este un studiu clinic de fază III, randomizat (1:1), dublu-orb, controlat cu placebo, în curs de desfășurare, care studiază EVUSHELD pentru tratamentul pacienților adulți cu COVID-19 ușoară până la moderată. În studiu au fost înrolate persoane care nu au fost vaccinate pentru COVID-19, care nu au fost spitalizate pentru efectuarea tratamentului COVID-19 și care prezentau cel puțin 1 sau mai multe simptome de COVID-19, cu severitate cel puțin ușoară. Tratamentul a fost inițiat în decurs de 3 zile de la obținerea rezultatului pozitiv pentru infecție virală cu SARS-CoV-2 și în  $\leq 7$  zile de la debutul simptomelor de COVID-19. Pacienților li s-a administrat tratamentul standard împreună cu tixagevimab 300 mg și cilgavimab 300 mg (N = 413) sau placebo (N = 421), utilizate sub forma a două injecții intramusculare separate. Participanții au fost stratificați în funcție de timpul de la debutul simptomelor ( $\leq 5$  zile versus  $> 5$  zile) și de riscul de evoluție la COVID-19 severă (risc crescut versus risc scăzut).

Caracteristicile demografice și caracteristicile bolii au fost bine echilibrate între grupurile cu tratament și administrare de placebo. La momentul inițial, vârsta mediană a fost de 46 de ani (cu 13% dintre subiecți în vârstă de 65 de ani sau peste), 50% dintre participanți erau de sex feminin, 62% erau caucazieni, 5,6% erau asiatici, 4,0% erau afro-americi și 52% erau hispanici/latino. Majoritatea participanților (84%) au fost sero-negativi la momentul inițial, iar 90% au fost considerați ca având risc mai mare de progresie la COVID-19 severă, definit prin vârsta de 65 de ani sau peste la momentul randomizării sau vârsta  $< 65$  de ani și cel puțin o afecțiune medicală sau alt factor care îi clasifica ca fiind cu risc mai mare de progresie la COVID-19 severă. Comorbiditățile cu risc crescut au inclus: obezitate (IMC  $\geq 30$ ) (43%), fumător (actual sau anterior) (40%), hipertensiune arterială (28%), boli pulmonare cronice sau astm bronșic moderat sau sever (12%), diabet zaharat (12%), boli cardiovasculare (inclusiv antecedente de accident vascular cerebral) (9%), status de imunocompromis (din cauza transplantului de organ solid, transfuziilor de sânge sau transplantului de măduvă osoasă, imunodeficiențelor, infecției cu HIV, utilizării de corticosteroizi sau altor medicamente imunosupresoare) (5%), cancer (4%), boală cronică de rinichi (2%) sau afectare hepatică cronică (2%).

La momentul inițial, 88% dintre pacienți aveau scor 2 și 12% aveau scor 3 pe scala OMS de progresie clinică a COVID-19, durata mediană a simptomelor înainte de tratament fiind de 5 zile.

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost un criteriu compus din progresia la COVID-19 severă sau deces de orice cauză până în Ziua 29 la participanții care au utilizat tratament în decurs de 7 zile de la debutul simptomelor și care nu au fost spitalizați la momentul inițial. COVID-19 severă a fost caracterizată fie prin pneumonie (febră, tuse, tahipnee sau dispnee și infiltrate pulmonare observate la radiografia toracică sau la tomografia computerizată pulmonară), fie prin hipoxemie (SpO<sub>2</sub> <90% în aerul respirat și/sau detresă respiratorie severă) și scor egal cu 5 sau mai mare pe scala OMS de progresie clinică a COVID-19. EVUSHELD a demonstrat reducerea semnificativă statistic a numărului de cazuri de COVID-19 severă sau de deces de orice cauză, comparativ cu placebo.

Având în vedere dimensiunea mică a eșantionului, nu se poate trage nicio concluzie cu privire la eficacitatea la pacienții seropozitivi.

Tabelul 2. Incidența COVID-19 severă sau a decesului de orice cauză până în Ziua 29

Populație	Tratament	N	Număr de evenimente, n (%)	Reducerea riscului relativ, % (Î 95%)	Valoarea p <sup>a</sup>
Pacienți nespitalizați cărora li s-a administrat doza la ≤7 zile de la debutul simptomelor (FASm)	EVUSHELD <sup>b</sup>	407	18 (4,4%)	50% (15, 71)	p = 0,010
	Placebo	415	37 (8,9%)		
Toți participanții randomizați, inclusiv pacienții spitalizați și nespitalizați (FAS)	EVUSHELD <sup>b</sup>	446	24 (5,4%)	42% (5, 64)	p = 0,028
	Placebo	444	44 (9,2%)		

Î = interval de încredere, N = număr de participanți incluși în analiză, FASm = set complet de analiză modificat, FAS = set complet de analiză.

- Rezultatele unui test CMH stratificate în funcție de timpul de la debutul simptomelor (≤ 5 vs. > 5 zile) și de riscul de progresie la COVID-19 severă (ridicat sau scăzut).
  - 300 mg tixagevimab și 300 mg cilgavimab
- Datele de răspuns lipsă nu au fost imputate.

Reducerea riscului relativ a fost de 67% (Î 95% 31, 84) la pacienții nespitalizați cărora li s-a administrat doza în decurs de 5 zile de la debutul simptomelor (p=0,002).

Rezultatele cu privire la criteriul compus au fost determinate de incidența COVID-19 severă. Până în Ziua 29 au fost raportate 7 decese, 3 în brațul de tratament cu EVUSHELD și 4 în brațul cu administrare de placebo. Din cele 7 cazuri de deces, 2 nu au fost legate de COVID-19. Ambele au fost în grupul de tratament cu EVUSHELD și au fost luate în calcul pentru criteriul principal compus.

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor



studiilor efectuate cu EVUSHELD la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în profilaxia și tratamentul bolii COVID-19.

## 2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

(cu titlu informativ)

### 2.1. ETM BAZATĂ PE ESTIMAREA BENEFICIULUI TERAPEUTIC (SMR) - HAS (*Haute Autorité de Santé*)

Comisia de Transparență, prin avizul aprobat la data de 9 noiembrie 2022, consideră că beneficiul real al terapiei adiționale cu medicamentul cu DCI Tixagevimab+Cilgavimab și DC EVUSHELD 150 mg + 150 mg soluție injectabilă, este important în funcție de sensibilitatea tulpinii SARS-CoV 2 la EVUSHELD (tixagevimab/cilgavimab) și când alternativele nu pot fi utilizate din cauza contraindicațiilor în tratamentul curativ al COVID-19 la adulți și adolescenți (12 ani și peste și cântărind cel puțin 40 kg) care nu necesită suplimentare de oxigen și care prezintă un risc crescut de a evolua la o formă COVID-19 sever.

### 2.2. ETM BAZATĂ PE COST-EFICACITATE

#### 2.2.1. NICE - *National Institute for Health and Care Excellence*

Conform ghidului de evaluare publicat la data de 14 iunie 2023 tixagevimab plus cilgavimab nu este recomandat în cadrul comercializării sale autorizate, pentru profilaxia pre-expunere a COVID-19 la adulți care nu sunt infectați în prezent cu SARS-CoV-2 și care nu au avut o expunere recentă cunoscută la cineva infectat cu SARS-CoV-2 și:

- care este puțin probabil să aibă un răspuns imunitar adecvat la vaccinarea COVID-19, sau
- la carea vaccinarea COVID-19 este contraindicată.

#### 2.2.2. SMC - *Scottish Medical Consortium*

Conform raportului publicat la data de 14 iunie 2023 tixagevimab plus cilgavimab nu este recomandat în Scoția pentru profilaxia pre-expunere a COVID-19 la adulți care nu sunt infectați în prezent cu SARS-CoV-2 și care nu au avut o expunere recentă cunoscută la cineva infectat cu SARS-CoV-2 și:

- care este puțin probabil să aibă un răspuns imunitar adecvat la vaccinarea COVID-19, sau
- la care vaccinarea COVID-19 este contraindicată.

#### 2.2.3. IQWiG - *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*

*G-BA - der Gemeinsame Bundesausschuss*



**IQWIG:** Conform raportului A 22-111 din 12 ianuarie 2023, tratamentul cu tixagevimab plus cilgavimab pentru adulți și adolescenți (12 ani și peste și cântărind cel puțin 40 kg) care nu necesită suplimentare de oxigen și care prezintă un risc crescut de a evolua la o formă COVID-19 sever, beneficiile sunt:

- indiciu de beneficiu considerabil pentru pacienții cu vârsta  $\geq 18$  ani
- beneficiu adăugat nedovedit pentru pacienții cu vârsta  $< 18$  ani dar  $\geq 12$  ani.

**G-BA:** Decizia G-BA adoptată în data de 20 aprilie 2023 stabilește că beneficiul suplimentar al DCI tixagevimab plus cilgavimab, în comparație cu terapia prescrisă de medic, pentru:

- Adulții cu COVID-19 care nu necesită terapie suplimentară cu oxigen și care prezintă un risc crescut de COVID-19 sever, există indicii ale unui beneficiu minor;
- Adolescenții cu vârsta cuprinsă între 12 și  $< 18$  ani, cu o greutate corporală de cel puțin 40 kg, cu COVID-19, care nu necesită oxigenoterapie suplimentară și care prezintă un risc crescut de apariție a unei forme severe de COVID-19, un beneficiu suplimentar nu este dovedit.

### 3. PUNCTAJ

Criteriu de evaluare	Nr. de puncte
<b>DCI nouă aprobată în tratamentul bolilor infecțioase epidemice</b>	80
<b>TOTAL PUNCTAJ</b>	<b>80</b>

### 4. CONCLUZIE

Conform OMS 1356/2023 care modifică și completează OMS 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu **DCI TIXAGEVIMAB+CILGAVIMAB** și **DC EVUSHELD 150 mg + 150 mg soluție injectabilă**, întrunește punctajul de **inclusiune 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, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, C1 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.*



## 5. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI TIXAGEVIMAB+CILGAVIMAB** pentru indicația: *"Profilaxia înainte de expunere: EVUSHELD este indicat pentru profilaxia COVID-19 înainte de expunere la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu greutate corporală de cel puțin 40 kg. Tratament: EVUSHELD este indicat pentru tratament la adulți și adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste, cu greutatea corporală de cel puțin 40 kg) cu COVID-19, care nu necesită administrare suplimentară de oxigen și care prezintă un risc crescut de progresie la COVID-19 severă"*.

### Referințe bibliografice:

1. RCP ([https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220916157144/anx\\_157144\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220916157144/anx_157144_ro.pdf))
2. Raport HAS ([https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20011\\_EVUSHELD\\_PIC\\_EI\\_AvisDef\\_CT20011.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20011_EVUSHELD_PIC_EI_AvisDef_CT20011.pdf))
3. Raport NICE (<https://www.nice.org.uk/quidance/ta900/resources/tixagevimab-plus-cilgavimab-for-preventing-covid19-pdf-82615419952837>)
4. Raport SMC (<https://www.scottishmedicines.org.uk/media/7620/20230614-collaborative-advice-document-for-ta900-tixagevimab-plus-cilgavimab-v10.pdf>)
5. Raport IQWiG ([https://www.iqwig.de/download/a22-111\\_tixagevimab-cilgavimab\\_nutzenbewertung-35a-sqb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a22-111_tixagevimab-cilgavimab_nutzenbewertung-35a-sqb-v_v1-0.pdf))
6. Decizie G-BA ([https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5973/2023-04-20\\_AM-RL-XII\\_Tixagevimab-Cilgavimab\\_D-881.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5973/2023-04-20_AM-RL-XII_Tixagevimab-Cilgavimab_D-881.pdf))
7. EPAR ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/evusheld-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/evusheld-epar-assessment-report-variation_en.pdf))
8. ORDIN Nr. 487\*) din 23 martie 2020 pentru aprobarea protocolului de tratament al infecției cu virusul SARS-Cov-2, actualizat
9. ORDIN Nr. 861 din 23 iulie 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, actualizat
10. ORDIN Nr. 443 din 23 februarie 2022 pentru aprobarea prețurilor maxime ale medicamentelor de uz uman, valabile în România, care pot fi utilizate/comercializate de către deținătorii de autorizație de punere pe piață a medicamentelor sau reprezentanții acestora, distribuitorii angro și furnizorii de servicii medicale și medicamente pentru acele medicamente care fac obiectul unei relații contractuale cu Ministerul Sănătății, casele de asigurări de sănătate și/sau direcțiile de sănătate publică județene și a municipiului București, cuprinse în Catalogul național al prețurilor medicamentelor autorizate de punere pe piață în România, a prețurilor de referință generice și a prețurilor de referință inovative, actualizat

Raport finalizat la data de: 22.06.2023

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu