



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: BROLUCIZUMABUM

***INDICAȚIE: tratamentul afectării acuității vizuale cauzată de edemul macular diabetic
(EMD)***

Data depunerii dosarului

10.08.2023

Numărul dosarului

25321

PUNCTAJ: 77



1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Brolucizumabum
1.2. DC: Beovu 120 mg/ml soluție injectabilă în seringă preumplută
1.3 Cod ATC: S01LA06
1.4 Data eliberării APP: 13 februarie 2020
1.5. Deținătorul de APP: Novartis Europharm Limited, Irlanda
1.6. Tip DCI: DCI cunoscut cu indicație terapeutică nouă
1.7. Forma farmaceutică: *Forma farmaceutică, mărimea ambalajului*

Forma farmaceutică	soluție injectabilă
Concentrație	120 mg/ml
Calea de administrare	intravitreană
Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 seringă preumplută (0,165 ml soluție sterilă)

- 1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 2408/19.07.2023 publicat în MO nr.779/30.08.2023

Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 seringă preumplută (0,165 ml sol. sterilă)
Concentrație	120 mg/ml
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	3009.37
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	3009,37

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică : *Beovu este indicat la adulți pentru tratamentul afectării acuității vizuale, cauzată de edemul macular diabetic (EMD).*

Doze și mod de administrare

Beovu trebuie administrat de un oftalmolog cu experiență în injectarea intravitreană.

Doze - EMD

Doza recomandată este de 6 mg brolucizumab (0,05 ml soluție), administrată sub formă de injecție intravitreană, la interval de 6 săptămâni pentru primele 5 doze.

Ulterior, medicul poate personaliza intervalele de tratament în funcție de activitatea bolii, evaluată după acuitatea vizuală și/sau parametrii anatomici. La pacienții fără semne de boală activă, trebuie avut în vedere tratamentul la intervale de 12 săptămâni (3 luni). La pacienții cu semne de activitate a bolii, trebuie avut în vedere

tratamentul la intervale de 8 săptămâni (2 luni). După 12 luni de tratament, la pacienții care nu prezintă activitate a bolii, pot fi avute în vedere intervale de tratament de până la 16 săptămâni (4 luni). Dacă rezultatele vizuale și anatomice indică faptul că pacientul nu are beneficii în urma continuării tratamentului, administrarea Beovu trebuie întreruptă.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea schemei terapeutice la pacienții cu vârsta de 65 ani sau peste această vârstă.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea schemei terapeutice la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Brolucizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică. Nu este necesară ajustarea schemei terapeutice la pacienții cu insuficiență hepatică.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea brolucizumab la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Beovu este exclusiv pentru administrare intravitreană. Soluția pentru injectare trebuie inspectată vizual înainte de administrare.

Procedura de injectare intravitreană trebuie să aibă loc în condiții aseptice, ceea ce presupune utilizarea unui dezinfectant chirurgical pentru mâini, utilizarea de mănuși sterile, a unui câmp steril și a unui blefarostat steril (sau un echivalent). Trebuie să fie disponibil echipament steril pentru efectuarea paracentezei ca măsură de precauție. Antecedentele medicale ale pacientului privind reacțiile de hipersensibilitate trebuie evaluate cu atenție înainte de efectuarea procedurii intravitreene. Înainte de injectare trebuie să se administreze un anesteziec adecvat și o substanță bactericidă cu spectru larg pentru a dezinfecta tegumentul periocular, pleoapele și suprafața oculară. Acul pentru injectare trebuie introdus la 3,5-4,0 mm în spatele limbului, în cavitatea vitreană, evitându-se meridianul orizontal și țintind spre centrul globului ocular. Apoi se injectează lent volumul de 0,05 ml; injectările ulterioare trebuie realizate în alte zone ale sclerei.

Imediat după injecția intravitreană, pacienții trebuie monitorizați pentru a se depista creșterea presiunii intraoculare. Monitorizarea adecvată poate consta în verificarea perfuziei capului nervului optic sau prin tonometrie. Dacă este necesar trebuie să existe disponibil echipament steril pentru paracenteză. După injecția intravitreană pacienții trebuie instruiți să raporteze imediat orice simptome care sugerează endoftalmita (de ex., durere oculară, înroșirea ochiului, fotofobie, vedere încețoșată).

Seringă preumplută

Seringa preumplută este numai pentru o singură utilizare. Fiecare seringă preumplută trebuie utilizată numai pentru administrarea tratamentului într-un singur ochi. Deoarece volumul conținut de seringă preumplută (0,165 ml) este mai mare decât doza recomandată (0,05 ml), o parte din volumul conținut în seringă preumplută trebuie aruncat înainte de administrare.

Injectarea întregului volum al seringii preumplute poate duce la supradozaj. Pentru a elimina bulele de aer împreună cu excesul de medicament, pistonul trebuie apăsat lent până când marginea de sub vârful opritorului din cauciuc este aliniată cu marcajul de dozare de 0,05 ml (echivalent cu 50 μ l, și anume, 6 mg brolocizumab).

Precizare DETM

Reprezentantul autorizației de punere pe piață, Novartis Pharma Services România SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI Brolocizumabum și DC Beovu 120 mg/ml soluție injectabilă în seringă preumplută pentru indicația terapeutică „*Beovu este indicat la adulți pentru tratamentul afectării acuității vizuale, cauzată de edemul macular diabetic (EMD)*”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 4, respectiv „*Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi.*”

Edemul macular diabetic (EMD) - caracteristicile bolii, epidemiologie, management și tratament

Edemul macular diabetic (EMD) se caracterizează prin acumularea de lichid exudativ în maculă. Când zona inflamată implică centrul maculei, fovea, aceasta duce la afectarea clinică a vederii. EMD este o manifestare frecventă a retinopatiei diabetice (DR) și este cauza majoră a pierderii vederii la pacienții cu DR. Pacienții pot dezvolta EMD în orice stadiu în timpul progresiei DR. Procesele fiziopatologice debutează cu hiperglicemie cronică și interacțiunea dintre factorul de creștere endotelial vascular (VEGF) și mediatorii inflamatori.

Estimările prevalenței EMD la pacienții cu DZ de tip I și de tip II variază între 4,2% și 7,9% și, respectiv, 1,4% și 12,8%.

Opțiunile actuale de tratament pentru pacienții cu deficiență de vedere secundară EMD sunt: anti-VEGF intravitreal (care include ranibizumab (Lucentis®), aflibercept (Eylea®)), fotocoagularea cu laser, corticosteroizi intravitreal sau implanturi de corticosteroizi intravitreal.

Cu toate acestea, tratamentele intravitreale anti-VEGF pot reprezenta o povară semnificativă pentru pacienți. Astfel, există o nevoie de a dezvolta terapii cu un efect mai lung. În plus, în contextul în care eficacitatea unui anti-VEGF se poate reduce în timp și necesită o trecere la o terapie cu un alt anti-VEGF, luând în considerare și faptul că unii pacienți prezintă un beneficiu redus la tratamentele disponibile, există nevoia unor terapii alternative suplimentare.

Eficacitate și siguranță clinică – EMD

Eficacitatea și siguranța Beovu au fost evaluate în două studii de fază III randomizate, multicentrice, dublu-orb, controlate activ (KESTREL și KITE), la pacienți cu afectare vizuală cauzată de edemul macular diabetic. Un total

de 926 pacienți au fost tratați timp de doi ani (558 cu brolucizumab și 368 cu aflibercept 2 mg). Vârsta pacienților a fost cuprinsă între 23 și 87 ani, cu o vârstă medie de 63 ani.

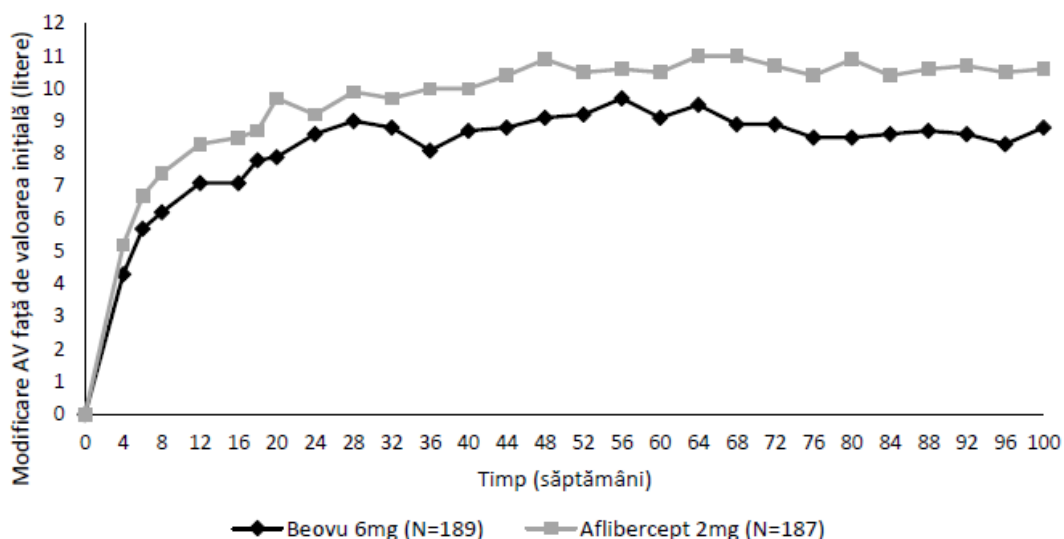
În ambele studii, după primele cinci doze (săptămânile 0, 6, 12, 18 și 24), pacienții cărora li s-a administrat brolucizumab au fost tratați ulterior la intervale de 12 săptămâni, cu opțiunea de ajustare a intervalului de administrare la 8 săptămâni în funcție de evoluția bolii. Evoluția bolii a fost evaluată de către un medic în primul interval de 12 săptămâni (în săptămânile 32 și 36) și la fiecare vizită ulterioară programată pentru administrarea tratamentului. Pacienții care au prezentat activitate a bolii (de exemplu, acuitate vizuală scăzută, SCR crescut) la oricare dintre aceste vizite, au fost trecuți la intervalul de tratament de 8 săptămâni. În anul 2 al studiului KITE, pacienții care nu au prezentat activitate a bolii au putut prelungi intervalul de tratament până la 16 săptămâni. Comparatorul aflibercept a fost administrat la interval de 8 săptămâni după primele 5 doze administrate lunar.

Rezultate

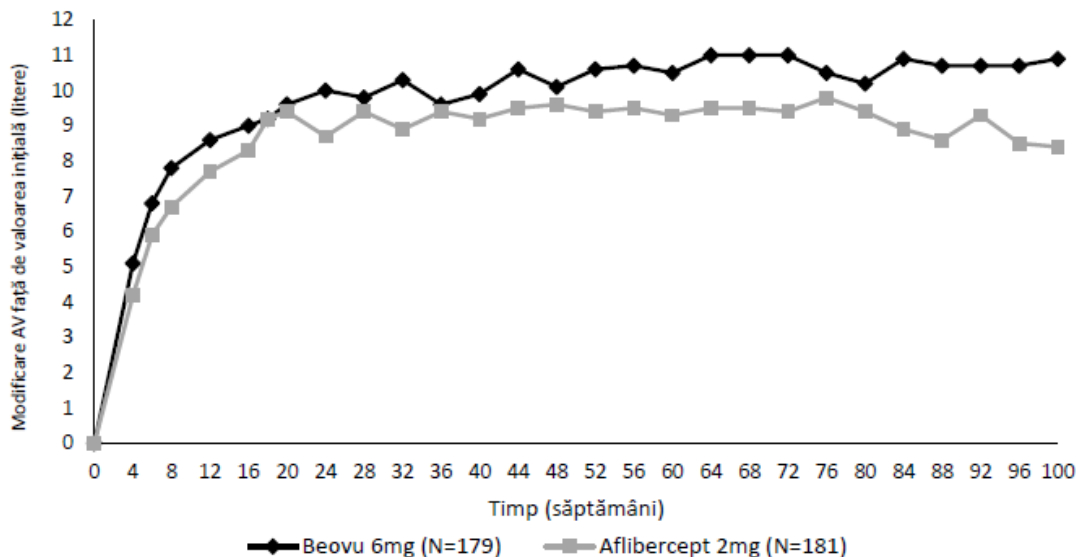
Obiectivul primar de eficacitate pentru studii a fost modificarea față de valoarea inițială a BCVA până în săptămâna 52, măsurată conform scorului ETDRS, obiectivul principal fiind demonstrarea non-inferiorității Beovu față de aflibercept 2 mg. În ambele studii, Beovu (administrat la 12 săptămâni sau la 8 săptămâni) a demonstrat o eficacitate non-inferioară față de aflibercept 2 mg (administrat la 8 săptămâni). Rezultatele KESTREL și KITE au demonstrat, de asemenea, non-inferioritatea Beovu față de aflibercept 2 mg pentru obiectivul secundar principal (modificarea medie față de valoarea inițială a BCVA în perioada dintre săptămâna 40 și săptămâna 52). Îmbunătățirile privind acuitatea vizuală observate în primul an au fost menținute în al doilea an. Rezultatele detaliate ale ambelor studii sunt prezentate în Tabelul 1 și în Figura 1 de mai jos.

Figura 1. Modificarea medie a acuității vizuale în săptămâna 100 în studiile de fază III KESTREL și KITE

KESTREL



KITE



Tabelul 1. Rezultate privind acuitatea vizuală în săptămânile 52 și 100 în studiile de fază III KESTREL și KITE

Rezultat privind eficacitatea	Săptămâna	KESTREL			KITE		
		Beovu (n=189)	Aflibercept 2 mg (n=187)	Diferență (II 95%) brolucizumab – aflibercept	Beovu (n=179)	Aflibercept 2 mg (n=181)	Diferență (II 95%) brolucizumab– aflibercept
Modificare față de valoarea inițială a BCVA (măsurată după scorul ETDRS) – medie LS (SE)	52	9,2 (0,57)	10,5 (0,57)	-1,3 (-2,9, 0,3) P <0,001 ^a	10,6 (0,66)	9,4 (0,66)	1,2 (-0,6, 3,1) P <0,001 ^a
	40-52	9,0 (0,53)	10,5 (0,53)	-1,5 (-3,0, 0,0) P <0,001 ^a	10,3 (0,62)	9,4 (0,62)	0,9 (-0,9, 2,6) P <0,001 ^a
	100	8,8 (0,75)	10,6 (0,75)	-1,7 (-3,8, 0,4)	10,9 (0,85)	8,4 (0,85)	2,6 (0,2, 4,9)
Câștig de minimum 15 litere în BCVA față de valoarea inițială sau BCVA ≥84 litere (%)	52	36,0	40,1	-4,1 (-13,3, 5,9)	46,8	37,2	9,6 (-0,4, 20,2)
	100	39,2	42,2	-3,0 (-12,5, 6,3)	50,4	36,9	13,6 (3,3, 23,5)

BCVA: best corrected visual acuity (= acuitatea vizuală optim corectată); evaluările BCVA după începerea tratamentului alternativ pentru EMD la nivelul ochiului studiat au fost cenzurate și înlocuite cu ultima valoare anterioară începutului acestui tratament alternativ.
 ETDRS: Studiul tratamentului precoce în retinopatia diabetică/Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (=studiul tratamentului precoce în retinopatia diabetică)
 LS: least-square cele mai mici pătrate
 SE: eroare standard
^a Valoarea p se referă la testul de non-inferioritate, cu o marjă de non-inferioritate de 4,0 litere



Aceste îmbunătățiri ale acuității vizuale au fost obținute în săptămâna 52 la 55%, respectiv 50% dintre pacienții cărora li s-a administrat Beovu în schema de administrare la interval de 12 săptămâni și la 44%, respectiv 37% dintre pacienții cărora li s-a administrat Beovu în schema de administrare la intervale de 12 săptămâni, sau la 12/16 săptămâni în săptămâna 100 în studiile KESTREL, respectiv KITE. Dintre pacienții identificați ca fiind eligibili pentru schema de dozare la 12 săptămâni în primul interval de 12 săptămâni, aproximativ 70% au rămas la interval minim de administrare la 12 săptămâni în săptămâna 100 în ambele studii. În KITE, la 25% dintre pacienți s-a administrat Beovu în schema de administrare la interval de 16 săptămâni în săptămâna 100.

Efectele tratamentului în subgrupele evaluabile (de ex., vârstă, sex, HbA1c la momentul inițial, acuitate vizuală inițială, grosime a subcâmpului central la momentul inițial, tipul leziunii de EMD, durata EMD de la diagnosticare, statusul lichidului retinian) în fiecare studiu au corespuns, în general, rezultatelor din populația generală.

În KESTREL și KITE, activitatea bolii a fost evaluată pe întreaga durată a studiilor după modificările acuității vizuale și/sau parametrilor anatomici, inclusiv SCR și/sau prezența LIR/LSR. Evoluția bolii a fost evaluată pe întreaga durată a studiilor. Scăderea SCR față de valoarea inițială a fost menținută până în săptămâna 100. În săptămâna 100, procentajul de pacienți cu LIR/LSR a fost mai mic la pacienții care au utilizat Beovu (42% KESTREL și 41% KITE) comparativ cu pacienții care au utilizat aflibercept 2 mg (54% KESTREL și 57% KITE).

Scorul severității retinopatiei diabetice (SSRD) a fost evaluat în studiile KESTREL și KITE. La momentul inițial: 98,1% dintre pacienții din KESTREL și KITE au prezentat scoruri gradabile privind SSRD. Pe baza analizei centralizate, Beovu a evidențiat non-inferioritate față de aflibercept 2 mg în ceea ce privește procentul de subiecți cu o îmbunătățire de minimum 2 puncte față de valoarea inițială a SSRD în săptămâna 52, utilizând o marjă de non-inferioritate de 10%. Procentajele estimate au fost de 28,9% și 24,9% în grupul de tratament cu Beovu, respectiv aflibercept 2 mg, determinând o diferență de tratament de 4,0% (interval de încredere 95%: [-0,6, 8,6]). În săptămâna 100, procentajul de pacienți cu o îmbunătățire de ≥ 2 puncte față de valoarea inițială până în săptămâna 100 a scorului SSRD a fost de 32,8% pentru Beovu și de 29,3% pentru aflibercept 2 mg în KESTREL și de 35,8% pentru Beovu și 31,1% pentru aflibercept 2 mg în KITE.

Toleranță

În studiile clinice, siguranța a fost, în general, similară în grupurile cu brolucizumab 6 mg și aflibercept cu reacții adverse oculare (în principal hemoragie conjunctivală, cataractă, creșterea presiunii intraoculare, corpuri flotante vitroase, dezlipire de vitros și ochi uscat) și neoculare (în principal infecție tract urinar, hipertensiune arterială, rinofaringită, tuse, diaree și anemie). Cu toate acestea, inflamația oculară s-a manifestat mai frecvent cu brolucizumab 6 mg decât cu aflibercept în studiul KESTREL [8/179 (4,2%) față de 2/181 (1,1%) cu aflibercept], precum și ocluziile vasculare retiniene [3/179 (1,6%) față de 1/181 (0,5%) cu aflibercept].

Această diferență a procentelor de pacienți care au manifestat inflamație oculară sau ocluzie vasculară retiniană apare mai puțin în studiul KITE: 10/179 (5,6%) față de 6/181 (3,3%) cu aflibercept pentru inflamațiile

oculare și 2/179 (1,2%) față de 2/181 (1,2%) cu aflibercept pentru ocluziile vasculare retiniene. Un singur caz de vasculită a fost observat la un pacient care a primit brolocizumab 6 mg în studiul KESTREL. Cu toate acestea, aceste date sunt exploratorii, necomparative și trebuie menționat că expunerea la brolocizumab a fost în medie mai mică în grupul cu brolocizumab din studiul KITE, deoarece intervalul dintre 2 injecții putea fi extins la 16 săptămâni, ceea ce a afectat aproximativ ¼ din pacienți.

Conform RCP-ului, cel mai frecvent efect advers raportat la pacienții tratați pentru DME a fost hemoragia conjunctivală (5,7%), dar au putut fi observate multe alte efecte adverse oculare, inclusiv scăderea acuității vederii, dezlipirea vitroasă, ruptura epiteliului pigmentar retinian și creșterea presiunii intraoculare.

Cele mai grave reacții adverse raportate cu brolocizumab au fost ocluzia arterei retiniene (0,5%) și endoftalmia (0,3%). Au fost observate, de asemenea, cu o frecvență scăzută, inflamații intraoculare, detașări de retină și dezlipire de epiteliu pigmentar.

Inflamația oculară și vasculita retiniană și/sau ocluziile vasculare retiniene au constituit un nou semnal de siguranță în PSUR-urile referitoare la utilizarea brolocizumab în indicația AMD neovasculară din 2020 și au fost clasificate ca riscuri importante identificate în PGR. Riscurile și factorii potențiali (cum ar fi istoricul de inflamație intraoculară, vasculita retiniană și inflamația vasculară retiniană prezentă cu un an înainte de inițierea tratamentului, precum și sexul feminin și originea japoneză) au fost încorporate în RCP. Informațiile despre aceste riscuri au fost trimise profesioniștilor din domeniul sănătății și documente educaționale au fost distribuite pacienților. Acest semnal de toleranță continuă să fie supus unei monitorizări speciale.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS

Comisia de Transparență prin avizul adoptat la data de 14 septembrie 2022, ca urmare a evaluării medicamentului BEOVU pentru tratamentul deficienței vizuale cauzate de edemul macular diabetic (EMD) la adulți, a acordat un:

- **beneficiu important** la adulți, în tratamentul acuității vizuale reduse datorită edemului macular diabetic, în cazurile de forma difuză sau scurgeri în apropierea centrului maculei, la pacienții cu acuitate vizuală mai mică sau egală cu 5/10 și la care managementul diabetului a fost optimizat.
- **beneficiu insuficient** în alte cazuri.

Luând în considerare:

- demonstrarea, după un an de tratament, a noninferității brolocizumabului (BEOVU) față de aflibercept (EYLEA) pe criteriul funcțional (acuitatea vizuală), la adulții cu acuitate vizuală redusă datorată EMD (BCVA între 78 și 23

litere, conform ETDRS) implicând centrul maculei și având un tratament antidiabetic stabil timp de cel puțin 3 luni, în pofida superiorității demonstrate pe criteriul anatomic - grosimea retinei centrale;

- absența demonstrației de superioritate față de aflibercept asupra acuității vizuale pe termen lung, făcând posibilă validarea corelației cu rezultatul superiorității pe un criteriu anatomic;
- absența unei demonstrații solide a unui impact suplimentar asupra calității vieții;
- lipsa comparației cu alte alternative disponibile: ranibizumab (LUCENTIS) și implantul cu dexametazonă (OZURDEX);
- o toleranță comparabilă cu cea a aflibercept,

Comisia consideră că BEOVU 120 mg/ml (brolucizumab), soluție injectabilă în seringă preumplută și soluție injectabilă în flacon nu oferă nicio îmbunătățire a beneficiului real (ASMR V) în comparație cu EYLEA (aflibercept), la adulți, în tratamentul acuității vizuale reduse datorată edemului macular diabetic, în cazurile de formă difuză sau scurgeri în apropierea centrului maculei, la pacienții cu acuitate vizuală mai mică sau egală cu 5/10 și la care managementul diabetului a fost optimizat.

Locul în strategia terapeutică: La fel ca LUCENTIS (ranibizumab) și EYLEA (aflibercept), BEOVU (brolucizumab) reprezintă un tratament de primă linie la adulți, pentru afectarea acuității vizuale datorată edemului macular diabetic, în cazurile de formă difuză sau scurgeri în apropierea centrului maculei, la pacienții cu acuitate vizuală mai mică sau egală cu 5/10 și la care managementul diabetului a fost optimizat.

Alegerea unui anumit medicament dintre anti-VEGF [ranibizumab (LUCENTIS), aflibercept (EYLEA) și brolucizumab (BEOVU)] și OZURDEX (implant intravitreal cu dexametazonă) în tratamentul de primă linie la pacienții pseudofachici rămâne la latitudinea medicului oftalmolog care va lua în considerare caracteristicile oftalmologice ale ochiului tratat [antecedente de glaucom sau hipertonie oculară, starea cristalinului (fachic sau pseudofachic), antecedente de vitrectomie], stadiul retinopatiei diabetice, istoricul afecțiunilor cardio-cerebrovasculare, vârsta pacientului și complianța pacienților.

NICE

Ghidul de evaluare publicat la data de 31 august 2022 face următoarele recomandări: brolucizumab este recomandat ca o opțiune pentru tratamentul deficienței de vedere datorată edemului macular diabetic la adulți, numai dacă:

- ochiul are o grosime centrală a retinei de 400 de micrometri sau mai mult la debutul tratamentului, respectiv pentru **o populație mai restrânsă de pacienți**, conform declarației Comisiei, comparativ cu populația mai largă de pacienți inclusă în studiile KITE și KESTREL (conform EPAR BEOVU, în cele 2 studii clinice au fost incluși pacienți cu grosimea retiniană a subcâmpului central $\geq 320 \mu\text{m}$ pe SD-OCT la screening).
- compania furnizează brolucizumab conform acordului comercial.

În cazul în care medicii curanți și pacienții acestora consideră că brolucizumab este unul dintr-o gamă de tratamente adecvate de primă linie (inclusiv aflibercept și ranibizumab), recomandarea este de alegere a

tratamentului cel mai puțin costisitor. De luat în considerare costurile de administrare, doza, prețul pe doză și acordurile comerciale.

Comisia a făcut aceste recomandări pe baza următoarelor considerente:

- Edemul macular diabetic este tratat, de obicei, în primul rând cu aflibercept sau ranibizumab, care sunt deja recomandate de NICE pentru tratamentul edemului macular diabetic, dacă ochiul are o grosime centrală a retinei de 400 de micrometri sau mai mult la inițierea tratamentului. Brolucizumab este o altă opțiune de tratament care acționează într-un mod similar.
- Dovezile din studiile clinice arată că brolucizumab este la fel de eficient ca aflibercept. O comparație indirectă a lui brolucizumab cu ranibizumab sugerează, de asemenea, o eficacitate clinică similară, deși acest lucru este incert.
- O comparație a costurilor sugerează că terapia cu brolucizumab generează costuri și beneficii generale pentru sănătate similare cu aflibercept sau ranibizumab. **Prin urmare, brolucizumab este recomandat pentru tratamentul edemului macular diabetic dacă este utilizat la aceeași populație de pacienți ca aflibercept și ranibizumab, respectiv la populația de pacienți cu o grosime centrală a retinei $\geq 400 \mu\text{m}$ la inițierea tratamentului.**

SMC

Conform avizului SMC nr. 2508/09.09.2022, brolucizumab este acceptat pentru a fi utilizat cu restricții în cadrul NHS Scotland pentru tratamentul deficiențelor de vedere datorate edemului macular diabetic la pacienții adulți.

Restricție SMC: tratamentul deficienței de vedere datorată edemului macular diabetic la adulții cu cea mai bună acuitate vizuală corectată conform scorului ETDRS 75 sau mai puțin la momentul inițial.

Brolucizumab oferă o opțiune suplimentară de tratament în clasa inhibitorilor factorului de creștere a endotelului vascular în această indicație.

Acest aviz se aplică numai în contextul acordurilor aprobate ale NHS Scotland Patient Access Scheme (PAS), care ia în considerare rezultatele de rentabilitate care au stat la baza deciziei sau PAS/prețurile de listă echivalente sau mai mici.

IQWIG/G-BA

Concluziile raportului de evaluare IQWIG A22-50/28.07.2023 referitoare la probabilitatea și amploarea beneficiului adițional al brolucizumab comparativ cu terapia de comparație adecvată (ACT), pentru indicația de la punctul 1.9 sunt prezentate în tabelul nr. 2 de mai jos.

Tabel nr. 2. Brolucizumab - probabilitatea și amploarea beneficiului suplimentar

<i>Indicație</i>	<i>Terapia de comparație adecvată^a</i>	<i>Probabilitatea și amploarea beneficiului adițional</i>
------------------	---	---

Deficiență vizuală datorată EMD ^b la adulți	Ranibizumab sau Aflibercept	Beneficiul adițional nu este dovedit.
<p>a. Este prezentată terapia de comparație adecvată definită de G-BA. În cazurile în care compania poate selecta o terapie de comparație dintre mai multe alternative prezentate de G-BA, selecția corespunzătoare a companiei este marcată cu caractere albine.</p> <p>b. Se presupune că pacienții cu deficiență de vedere datorată EMD prezintă implicarea foveei. Se presupune că este prezent edemul macular semnificativ clinic conform criteriilor ETDRS.</p>		

Decizia G-BA publicată la data de 21.11.2022 referitoare la beneficiul adițional al terapiei cu brolicizumab în raport cu terapia de comparație adecvată (ACT), la pacienții adulți cu deficiență vizuală cauzată de edemul macular diabetic (EMD), este astfel:

Terapia de comparație adecvată: Ranibizumab sau aflibercept.

Amploarea și probabilitatea beneficiului suplimentar al brolicizumab comparativ cu aflibercept: **un beneficiu adițional nu este dovedit.**

3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Novartis Pharma Services SRL a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Brolicizumabum, pentru indicația de la punctul 1.9, este rambursat în total, în 14 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie, după cum urmează: Austria, Bulgaria, Croația, Cehia, Finlanda, Germania, Grecia, Luxemburg, Slovacia, Slovenia, Spania, Suedia și Olanda.

4. COSTURILE TERAPIEI

Conform OMS 861/2014 actualizat, Anexa nr.1, Art.1, lit.c), comparatorul este definit astfel:

„c) **comparator** - un medicament aferent unei DCI care se află 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, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, care are **aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat, după caz. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. 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”.**



Solicitantul a ales ca și comparator medicamentul cu DCI AFLIBERCEPTUM și DC EYLEA, **rambursat în Listă în baza unui contract cost-volum**, conform protocolului terapeutic, prezentat mai jos:

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

I. Indicații

Afliberceptum este indicat la adulți pentru tratamentul:

.....
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.

.....
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 prelungește", 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 angiografie).

V. Prescriptori:

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

Având în Vedere prevederile OMS 861/2014 actualizat, Anexa nr.2, Art.23:

Costul terapiei - 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, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau



pentru comparator este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică. **Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată 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.** Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici”,

calculul costurilor terapiei se va efectua pentru o perioadă de **3 ani calendaristici**.

Calculul costurilor terapiei cu BEOVU

Conform RCP:

Inițierea terapiei – încărcare: Doza recomandată este de 6 mg brolocizumab (0,05 ml soluție), administrată sub formă de injecție intravitreană, la interval de 6 săptămâni pentru primele 5 doze.

*Terapie de întreținere: Ulterior, medicul poate personaliza intervalele de tratament în funcție de activitatea bolii, evaluată după acuitatea vizuală și/sau parametrii anatomici. La **pacienții fără semne de boală activă**, trebuie avut în vedere tratamentul la intervale de 12 săptămâni (3 luni). **La pacienții cu semne de activitate a bolii**, trebuie avut în vedere tratamentul la intervale de **8 săptămâni** (2 luni). După 12 luni de tratament, la pacienții care nu prezintă activitate a bolii, pot fi avute în vedere intervale de tratament de până la **16 săptămâni** (4 luni).*

Pacienți fără activitate a bolii

An 1: Di – Z1, Z43, Z85, Z127, Z169: 5 fl.

Dm – Z253, Z 337: 2 fl.

A 2+3: Dm – Z449, Z561, Z673, Z785, Z897, Z1009: 6 fl.

Total: 13 fl x 3009,37 lei = 39121,81 lei.

Pacienți cu activitate a bolii

An 1: Di – 5 fl.

Dm – Z225, Z281, Z337: 3 fl.

A 2+3: Dm – Z393, Z449, Z505, Z561, Z617, Z673, Z729, Z785, Z841, Z897, Z953, Z1009, Z1065: 13 fl.

Total: 21 fl x 3009,37 lei = 63196,77 lei.

Calculul costurilor terapiei cu EYLEA

Conform RCP: Doza recomandată de Eylea 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 „Treat & Extend”**, 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.***

Pacienți fără activitate a bolii

An 1: Di – 5 fl.

Dm – 2 fl (considerăm administrarea unui regim mediu T&E de 3 luni, după primul interval de prelungire de 2 luni)

A 2+3: Dm – 8 fl.

Total: 15 fl x 3101,24 lei = 46518,60 lei.

Pacienți cu activitate a bolii

An 1: Di – 5 fl.

Dm – 3 fl. (administrare la interval de 2 luni)

A 2+3: Dm – 12 fl.

Total: 20 fl x 3101,24 lei = 62024,80 lei.

Conform informațiilor de pe site-ul Federației Internaționale de Diabet (IDF)(10), prevalența diabetului la populația adultă din România de 14.231.400 locuitori este de aproximativ 8,4%, ceea ce reprezintă un număr de 1.199.000 cazuri de pacienți cu diabet.

Prevalența edemului macular diabetic la populația diabetică a fost estimată ca fiind de aproximativ 3% (11), respectiv 35970 pacienți. Aproximativ 2/3 dintre acești pacienți au o pierdere asociată a acuității vizuale, adică un număr de 23980 pacienți (3). Aproximativ jumătate dintre acești pacienți prezintă un control glicemic adecvat, respectiv 11990 pacienți, populație de pacienți pe care o vom lua în considerare în calculul costurilor terapiei.

În lipsa datelor din practica clinică referitoare la ponderea de pacienți cu EMD tratați cu brolucizumab și cu aflibercept cu și fără semne de boală activă, vom lua în considerare o pondere de 50% pacienți atât cu boală activă, cât și fără activitate a bolii, în cazul ambelor terapii.

Tabel nr. 3: Calculul costurilor terapiei (conform CANAMED publicat în MO nr.779/30.08.2023)

DCI	DC	Ambalaj	PAM/amb (lei)	Pondere (%)		Cost terapie 3 ani (lei)/pacient	Nr. estimat pacienți	Cost terapie 3 ani/nr.estimat pacienți
Brolucizumabum	Beovu 120 mg/ml sol.inj în ser. preumplută	Cutie x 1fl x 0,165 ml sol.sterilă	3009,37	Pacienți fără activitate a bolii	50	39121,81	11990	234.535.251
				Pacienți cu activitate a bolii	50	63196,77	11990	378.864.636
Afliberceptum	Eylea 40 mg/ml soluție injectabilă	Cutie x 1 fl cu sol.inj.	3101,24	Pacienți fără activitate a bolii	50	46518,60	11990	278.879.007
				Pacienți cu activitate a bolii	50	62024,80	11990	371.838.676

Tabel nr. 4: Exprimarea procentuală a costurilor terapiei față de comparator

DCI	DC	Cost total terapie 3 ani/nr.estimat pacienți	Costuri față de comparator (%)
Brolucizumabum	Beovu 120 mg/ml sol.inj. în seringă preumplută	613.399.887	-5,69
Afliberceptum	Eylea 40 mg/ml soluție injectabilă	650.717.683	-

Terapia cu DCI Brolucizumabum pentru o perioadă de 3 ani calendaristici, per pacient, generează mai mult de 5% economii față de comparator, respectiv un **impact bugetar negativ**.

Conform IDF, aproximativ 12,7% dintre pacienții cu EMD au boală bilaterală (12).

5. PUNCTAJUL OBȚINUT

Tabelul nr. 4 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit clasificarea BT 1 - major/important din partea HAS	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit avizul pozitiv, cu restricții comparativ cu RCP, din partea autorității de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere ca beneficiază de compensare în Marea Britanie cu 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	7
2.6. 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
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România	
3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care se solicită includerea noii indicații terapeutice în Listă compensate în minimum 14 din statele membre ale UE și Marea Britanie	25
4. Costurile terapiei	
4.1. 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
TOTAL	77

6. CONCLUZII

- Edemul macular diabetic reprezintă o complicație a retinopatiei diabetice. Este o boală asimptomatică care progresează treptat spre reducerea acuității vizuale și orbire, ceea ce constituie un handicap și duce la o deteriorare marcată a calității vieții pacienților.
- BEOVU 120 mg/mL (brolucizumab) soluție injectabilă în seringă preumplută reprezintă un tratament cu intenție curativă, cu un raport beneficiu/risc important.
- BEOVU este un tratament de primă linie pentru afectarea acuității vizuale datorată edemului macular diabetic în cazurile de formă difuză sau scurgeri în apropierea centrului maculei, la pacienții la care managementul diabetului a fost optimizat.
- Există alternative terapeutice.
- A fost demonstrat un impact suplimentar față de aflibercept asupra morbidității pe criteriul anatomic (grosimea centrală a retinei) și demonstrarea noninferiorității față de aflibercept pe criteriul funcțional (acuitatea vizuală) după 1 an de tratament.
- Absența demonstrației de superioritate față de aflibercept asupra acuității vizuale pe termen lung.
- Tolerabilitate comparabilă cu aflibercept.
- Existența unui impact potențial suplimentar asupra calității vieții pacienților în ceea ce privește reducerea numărului de injecții nu a fost demonstrat într-un mod robust comparativ cu aflibercept și nu a fost efectuată nicio comparație cu ranibizumab.

În concluzie, conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Brolucizumabum și DC Beovu 120 mg/ml soluție injectabilă în seringă preumplută, pentru indicația „*Beovu este indicat la adulți pentru tratamentul afectării acuității vizuale, cauzată de edemul macular diabetic (EMD)*” întrunește punctajul de **incluere 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, SUBLISTA C, SECȚIUNEA C1, G26 Boli degenerative ale ochiului (glaucom și boli maculare).*

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Brolucizumabum și DC Beovu 120 mg/ml soluție injectabilă în seringă preumplută, pentru indicația „*Beovu este indicat la adulți pentru tratamentul afectării acuității vizuale cauzată de edemul macular diabetic (EMD)*”.

Referințe bibliografice:

1. RCP BEOVU (*Beovu, INN-brolucizumab (europa.eu)*)
2. EPAR BEOVU (*Beovu, INN-brolucizumab (europa.eu)*)
3. AVIZ HAS (*BEOVU 120 mg/ml, (has-sante.fr)*)
4. NICE GUIDANCE (*Brolucizumab for treating diabetic macular oedema (nice.org.uk)*)
5. SMC ADVICE (*brolucizumab-beovu-abb-final-sept-2022-for-website.pdf (scottishmedicines.org.uk)*)
6. RAPORT IQWIG (*A22-50 - Brolucizumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0 (iqwig.de)*)
7. DECIZIE G-BA (*Beschluss (g-ba.de)*)
8. RCP EYLEA (*https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230911160274/anx_160274_ro.pdf*)
9. IDF DIABETES ATLAS 2021 (*<https://diabetesatlas.org/data/en/country/165/ro.html>*)
10. IDF EUROPE (*<https://idf.org/europe/our-network/our-members/romania/>*)
11. *https://www.em-consulte.com/em/SFO/2016/html/file_100021.html*
12. *Diabetes Ther. 2023, Efficacy and Safety of Brolucizumab, Aflibercept, and Ranibizumab for the Treatment of Patients with Visual Impairment Due to Diabetic Macular Oedema: A Systematic Review and Network Meta-Analysis (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10241757/>)*

Raport finalizat în data de: 13.11.2023

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu