



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: RANIBIZUMABUM

INDICAȚIE: Tratamentul neovascularizației (forma umedă) din cadrul degenerescenței maculare senile (DMS)

Data depunerii dosarului

03.03.2023

Numărul dosarului

6980

PUNCTAJ: 95



1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Ranibizumabum
1.2. DC: Ximluci 10 mg/ml soluție injectabilă
1.3 Cod ATC: S01LA04
1.4 Data eliberării APP: 11.11.2022
1.5. Deținătorul de APP: STADA Arzneimittel AG, Germania
1.6. Tip DCI: Medicament generic fără DCI în Listă
1.7. Forma farmaceutică: *Forma farmaceutică, mărimea ambalajului*

Forma farmaceutică	soluție injectabilă
Concentrație	10 mg/ml
Calea de administrare	administrare intravitroasă
Mărimea ambalajului	cutie cu 1 fl x 0,23 ml soluție sterilă

- 1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 443/2022 actualizat:

Mărimea ambalajului	cutie cu 1 fl x 0,23 ml soluție sterilă
Concentrație	10 mg/ml
Prețul cu amănuntul pe ambalaj	2389,54 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	2389,54 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică : Tratamentul neovascularizației (forma umedă) din cadrul degenerescenței maculare senile (DMS).

Doze și mod de administrare

Ximluci trebuie administrat de un oftalmolog cu experiență în injectarea intravitroasă.

Doze - adulți

Doza recomandată de Ximluci la adulți este de 0,5 mg administrată ca injecție unică intravitroasă. Aceasta corespunde unui volum de injectare de 0,05 ml. Intervalul de timp dintre două doze injectate în același ochi trebuie să fie de minimum patru săptămâni.



Tratamentul la adulți este început cu o injecție pe lună până când se atinge acuitatea vizuală maximă și/sau nu există semne de evoluție a bolii, și anume acuitatea vizuală a pacientului este stabilă și nu apar modificări ale altor semne și simptome ale bolii în timpul continuării tratamentului. La pacienții cu DMS, forma umedă, EMD, RDP și OVR, pot fi necesare inițial trei sau mai multe injecții lunare, consecutive.

În continuare, intervalele de monitorizare și tratament trebuie stabilite de medic și trebuie să fie în funcție de evoluția bolii, conform evaluării parametrilor acuității vizuale și/sau anatomici. Dacă, în opinia medicului, parametrii vizuali și anatomici indică faptul că pacientul nu are beneficii în urma tratamentului continuu, administrarea Ximluci trebuie întreruptă.

Monitorizarea evoluției bolii poate include examinarea clinică, testarea funcțională sau tehnici de imagistică medicală (de exemplu, tomografie în coerență optică sau angiografie cu fluoresceină).

Dacă pacienții sunt tratați conform schemei de tratament cu posibilitate de prelungire, odată ce este obținută acuitatea vizuală maximă și/sau nu există semne de evoluție a bolii, intervalele de administrare a tratamentului pot fi prelungite treptat până când reapar semnele de evoluție a bolii sau acuitatea vizuală este afectată. Intervalul de administrare a tratamentului trebuie prelungit cu maximum două săptămâni o dată pentru DMS, forma umedă, și poate fi prelungit cu până la o lună o dată pentru EMD. Pentru RDP și OVR, intervalele de administrare a tratamentului pot, de asemenea, să fie prelungite treptat, cu toate acestea, există date insuficiente pentru a trage o concluzie cu privire la durata acestor intervale. Dacă reapare evoluția bolii, intervalul de administrare a tratamentului trebuie scurtat în consecință.

Mod de administrare

Flacon de unică folosință, exclusiv pentru administrare intravitroasă. Deoarece volumul conținut de flacon (0,23 ml) este mai mare decât doza recomandată (0,05 ml pentru adulți), o parte din volumul conținut de flacon trebuie eliminată înainte de administrare. Ximluci trebuie inspectat vizual înainte de administrare pentru a detecta eventualele particule și modificări de culoare. Procedura de injectare 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 specul de pleoape steril (sau un echivalent) și disponibilitatea de a efectua o paracenteză sterilă (dacă este cazul). Antecedentele medicale ale pacientului privind reacțiile de hipersensibilitate trebuie evaluate cu atenție înainte de efectuarea procedurii intravitroase. Înainte de injectare trebuie să se administreze un anesteziec adecvat și un bactericid topic cu spectru larg pentru a dezinfecta tegumentul periocular, suprafața pleoapelor și suprafața oculară, în conformitate cu practica locală.

Adulți

La adulți, pentru injectare, acul trebuie introdus la 3,5-4,0 mm în spatele limbului, în cavitatea vitroasă, evitându-se meridianul orizontal și țintind spre centrul globului ocular. Apoi se administrează volumul de injectat de 0,05 ml; pentru următoarele injecții trebuie utilizată o altă zonă sclerală.



Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici. Există experiență limitată la pacienții cu EMD, cu vârsta peste 75 ani.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Ranibizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică. Cu toate acestea, nu sunt necesare precauții speciale la această grupă de pacienți.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Ximluci la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite.

Precizare DETM

Reprezentantul autorizației de punere pe piață, STADA M&D SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI RANIBIZUMABUM și DC XIMLUCI 10 mg/ml soluție injectabilă, pentru indicația terapeutică „Tratamentul neovascularizației (forma umedă) din cadrul degenerescenței maculare senile (DMS)”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 4' la ordin, respectiv „Criteriile de evaluare pentru generice sau biosimilare care nu au DCI compensate în Listă”.

Degenerescența maculară umedă senilă (DMLA) – caracteristicile bolii, epidemiologie, tratament (9)

Degenerescența maculară umedă (exudativă sau neovasculară) asociată vârstei (DMLA) este cea mai frecventă cauză a deficienței vizuale în rândul pacienților vârstnici din țările dezvoltate. Aproximativ 10% dintre pacienții cu DMS uscată vor dezvolta neovascularizare coroidală (CNV), care reprezintă semnul distinctiv al DMLA. Factorul de creștere endotelial vascular (VEGF) favorizează dezvoltarea CNV, care poate duce la sângerare sub retină, detașarea sau atrofia epitelului pigmentar retinian (RPE) sau acumularea de lichid sub-retinian (sub-RPE), asociată cu pierderea vederii.

DMLA este o boală multifactorială, iar în progresia ei au fost identificați numeroși factori de risc. Acești factori de risc includ vârsta înaintată, nivele ridicate ale colesterolului seric total, deficitul de micronutrienți, fumatul, antecedentele familiale, hipertensiunea arterială, bolile cardiovasculare și expunerea la lumină vizibilă. Se pare că există o predispoziție genetică la DMS, cu cel puțin 34 de loci genetici și 52 de mutații genetice asociate bolii.

De asemenea, multe studii au arătat rolul cheie pe care îl joacă inflamația în patogeneza DMLA. În special, polimorfismele factorului complement H, care acționează în mod normal prin inhibarea căii alternative a complementului, sunt printre cele mai cunoscute mutații ale DMS, sugerând rolul important al activării complementului în dezvoltarea sa.

Epidemiologie

În 2015, DMS a fost a treia cea mai frecventă cauză de deficiență vizuală moderată până la severă la nivel global. Prevalența globală a DMS în rândul celor cu vârsta cuprinsă între 45 și 85 de ani a fost de 8,7%, cu o

prevalență de 0,4% pentru DMS avansată. DMS timpurie este mai frecventă la cei cu ascendență europeană decât la asiatici, iar DMS de orice stadiu este mai puțin frecventă la indivizii cu ascendență africană. Se estimează că prevalența globală a oricărui stadiu al DMS va crește de la 196 de milioane de oameni în 2020 la 288 de milioane până în 2040.

Aproximativ 10% dintre pacienții cu DMS dezvoltă boală neovasculară. În absența terapiei anti-VEGF, între 79% și 90% dintre aceștia vor deveni în cele din urmă orbi din punct de vedere legal, datorită complicațiilor cauzate de neovascularizare.

Fiziopatologie

DMLA se diferențiază de DMS timpurie sau uscată prin prezența neovascularizării coroidale (CNV), în care noile vase de sânge din coroidă pătrund prin membrana Bruch și proliferază fie între membrana Bruch și RPE, fie în spațiul subretinian. Diferiți factori contribuie la dezvoltarea CNV și pierderea vederii la pacienții cu DMLA.

Dintre acești factori amintim:

- Acumularea VEGF, în special izoforma VEGF (165)
- Creșterea de noi vase de sânge cu proliferarea țesutului fibros
- Scurgeri de proteine și lipide de la nivelul noilor vase de sânge
- Hemoragie la nivelul vaselor fragile
- Formarea de cicatrici fibrovasculare, cu atrofia retinei neurosenzoriale și pierderea vederii.

Tratament

Terapia anti-VEGF intravitreală

Primul agent anti-VEGF intravitreal aprobat de FDA pentru DMLA a fost Pegaptanib, un antagonist specific VEGF(165). În timp, acesta a fost înlocuit cu bevacizumab, ranibizumab și aflibercept datorită rezultatelor superioare de eficacitate ale diferitelor studii.

Ranibizumab este un fragment de anticorp umanizat recombinant care leagă toate izoformele VEGF. Bevacizumab, aprobat de FDA pentru carcinomul colorectal metastatic, este utilizat off-label pentru tratamentul DMS. În acest scop, nu este inferior față de ranibizumab. Aflibercept acționează prin captarea eficientă a tuturor izoformelor VEGF. Administrată la fiecare două luni, doza de aflibercept este la fel de eficientă ca doza lunară de ranibizumab. În plus, recent au fost aprobați mai mulți agenți biosimilari pentru ranibizumab în Statele Unite, inclusiv ranibizumab-nuna și ranibizumab-eqrn.

Brolucizumab este un antagonist VEGF cu greutate moleculară mică care permite administrarea unei concentrații molare mai mari a medicamentului cu fiecare injecție. Acesta a fost recent aprobat de FDA și s-a dovedit a fi non-inferior aflibercept, administrarea dozei de brolucizumab realizându-se la fiecare douăsprezece săptămâni. În ciuda succesului timpuriu al terapiei cu brolucizumab, există îngrijorări cu privire la raportările de inflamație intraoculară severă și vasculită după administrare.



Faricimab este un anticorp cu afinitate atât pentru VEGF, cât și pentru angiopietina-2 (Ang-2), un factor suplimentar care poate conduce la inflamație și poate contribui la dezvoltarea CNV. Rapoartele timpurii despre faricimab sunt promițătoare, intervalele de dozare extinse de 16 săptămâni s-au dovedit a fi non-inferioare comparativ cu ranibizumab la fiecare patru săptămâni. Faricimab a fost aprobat în Statele Unite la începutul anului 2022.

Deși aprobate pentru injecții lunare (ranibizumab), bilunare (aflibercept), la fiecare trei luni (brolucizumab) sau până la fiecare 16 săptămâni (faricimab), în literatură au fost sugerate mai multe regimuri de dozare diferite ale acestor terapii, acestea incluzând un program pro re nata (PRN sau după cum este necesar), care presupune administrarea de injecții pacientului numai atunci când boala pare a fi activă [cum ar fi prezența lichidului subretinian/intraretinian pe OCT (tomografia în coerență optică), hemoragie retiniană sau scurgeri pe FA (angiografie cu fluoresceină)], sau un protocol „treat-and-extend”, caz în care frecvența injecțiilor este extinsă atât timp cât activitatea bolii rămâne controlată.

Cu toate că injecțiile lunare sunt mai eficiente decât regimurile PRN, există dovezi neconcludente în ceea ce privește comparația PRN cu „treat-and-extend”. Riscul de endoftalmită, probabil, este mai mare în cazul injecțiilor lunare, pacienților administrându-li-se mai multe injecții cu doze lunare și „treat-and-extend”, decât PRN. Cu toate acestea, pacienții necesită vizite mai frecvente la clinică în cazul programelor de dozare PRN decât în cazul „treat-and-extend”.

Datele pe termen lung sugerează că prin utilizarea dozării PRN s-ar putea obține rezultate vizuale mai slabe, comparativ cu injecțiile lunare, după o perioadă de un an. Deși această diferență poate fi nesemnificativă clinic după un an, poate deveni semnificativă după câțiva ani de tratament. În cele din urmă, medicul și pacientul ar trebui să colaboreze pentru alegerea celei mai bune opțiuni de tratament.

Agenții anti-VEGF intravitreali prezintă mai multe riscuri. Efectele adverse frecvente includ hemoragia subconjunctivală și disconfort în timpul sau după procedură, de obicei din cauza antisepticului pe bază de iod utilizat pentru curățarea suprafeței oculare. Rareori apar evenimente adverse grave, cum ar fi hemoragia vitroasă sau endoftalmia.

Mai multe studii au explorat potențialele evenimente adverse sistemice legate de administrarea intravitreală a anti-VEGF, inclusiv riscul de infarct miocardic, accident vascular cerebral, hemoragie non-oculară sau evenimente tromboembolice. În prezent, există dovezi insuficiente care să sugereze o creștere a morbidității sistemice sau a mortalității prin administrarea intravitreală a agenților anti-VEGF. Cu toate acestea, acest risc teoretic este încă important de discutat cu pacienții, în special cu cei predispuși la un risc mai mare.

Alte tratamente sunt încă în curs de investigare. Abicipar pegol este un anticorp non-monoclonal dezvoltat pe baza tehnologiei DARPIn (ankyrin repeat proteins), cu afinitate de legare VEGF similară cu aflibercept. Ca și



brolocizumab, utilizarea sa poate fi limitată din cauza ratelor mai mari raportate de inflamație intraoculară. Nu a fost aprobat de FDA.

Conbercept este o proteină de captare VEGF, similară cu aflibercept, care pare să aibă o capacitate crescută de legare de factorii VEGF, cu un timp de înjumătățire intraocular extins, studiile FDA fiind în curs de desfășurare. În plus, mai multe sisteme cu eliberare susținută sunt în curs de dezvoltare pentru a ajuta la reducerea frecvenței administrării injecțiilor intravitreale și la reducerea posibilității de subtratere.

Sistemul de eliberare al ranibizumab, Port Delivery System (PDS), care a fost aprobat pentru utilizare în Statele Unite în 2021 și care necesită reîncărcare la fiecare 24 de săptămâni, s-a dovedit a fi non-inferior ranibizumabului administrat lunar. Cu toate acestea, PDS a prezentat un risc mai mare de evenimente adverse, comparativ cu injecțiile lunare cu ranibizumab, inclusiv rate mai mari de endoftalmită, dezlipiri de retină, hemoragii vitroase, eroziuni și retracții conjunctivale.

Terapia genică – un nou tip de tratament promițător pentru DMLA este reprezentat de terapia genică. RGX-314 este un vector AAV8 care exprimă un Fab anti-VEGF-A similar cu ranibizumab, iar administrarea subretiniană a medicamentului s-a dovedit a fi în general sigură și bine tolerată. În prezent sunt în curs de desfășurare studii de fază 2 și 3 pentru a testa siguranța și eficacitatea administrării subretiniene și supracoroidale a RGX-314.

Eficacitate și siguranță clinică

În cazul DMLA, siguranța și eficacitatea clinică a ranibizumab au fost evaluate în trei studii randomizate, de tip dublu-orb, controlate activ sau doar simulat, cu durata de 24 luni, la pacienți cu DMS neovasculară. În aceste studii a fost inclus un număr total de 1323 pacienți (879 în grupul activ și 444 în grupul de control).

În studiul FVF2598g (MARINA), 716 pacienți cu leziuni clasice minime sau oculte, dar nu clasice, au fost randomizați în raport de 1:1:1 pentru a li se administra lunar ranibizumab 0,3 mg, ranibizumab 0,5 mg sau placebo.

În studiul FVF2587g (ANCHOR), 423 pacienți cu leziuni NVC predominant clasice au fost randomizați în raport de 1:1:1 pentru a li se administra ranibizumab 0,3 mg lunar, ranibizumab 0,5 mg lunar sau tratament fotodinamic (TFD) cu verporfină (la momentul inițial și la fiecare 3 luni dacă angiografografia indică persistența sau recurența scurgerilor vasculare. Rezultatele celor 2 studii sunt prezentate sumar în tabelul nr. 1 și figura 1.

Durata urmăririi în cadrul studiilor a variat de la 12 la 24 de luni, iar dozele utilizate au fost 0,3 mg (neautorizată) și **0,5 mg (autorizată)**. Populațiile din studii au îndeplinit criteriile de includere, inclusiv cea mai bună acuitate vizuală corectată între 6/12 și 6/96; nicio deteriorare structurală permanentă a foveei centrale; dimensiunea leziunii mai mică sau egală cu 12 zone de disc în cea mai mare dimensiune liniară și dovezi ale progresiei recente ale bolii (creșterea vaselor de sânge, după cum este indicată de angiografia cu fluoresceină sau modificări recente ale acuității vizuale). Rezultatele au fost evaluate la diferite momente, iar numărul și frecvența injecțiilor au variat între studii.

Tabelul nr. 1 Rezultatele înregistrate în luna 12 și luna 24 ale studiilor FVF2598g (MARINA) și FVF2587g (ANCHOR)

Evaluarea rezultatului	Luna	FVF2598g (MARINA)		FVF2587g (ANCHOR)	
		Placebo (n = 238)	Ranibizumab 0,5 mg (n = 240)	TFD cu verteporfină (n = 143)	Ranibizumab 0,5 mg (n = 140)
Pierderea acuității vizuale < 15 litere (%) ^a (menținerea vederii, criteriu de evaluare final principal)	Luna 12	62%	95%	64%	96%
	Luna 24	53%	90%	66%	90%
Îmbunătățirea acuității vizuale ≥ 15 litere (%) ^a	Luna 12	5%	34%	6%	40%
	Luna 24	4%	33%	6%	41%
Modificarea medie a acuității vizuale (litere) (DS) ^a	Luna 12	-10,5 (16,6)	+7,2 (14,4)	-9,5 (16,4)	+11,3 (14,6)
	Luna 24	-14,9 (18,7)	+6,6 (16,5)	-9,8 (17,6)	+10,7 (16,5)

^a p < 0,01

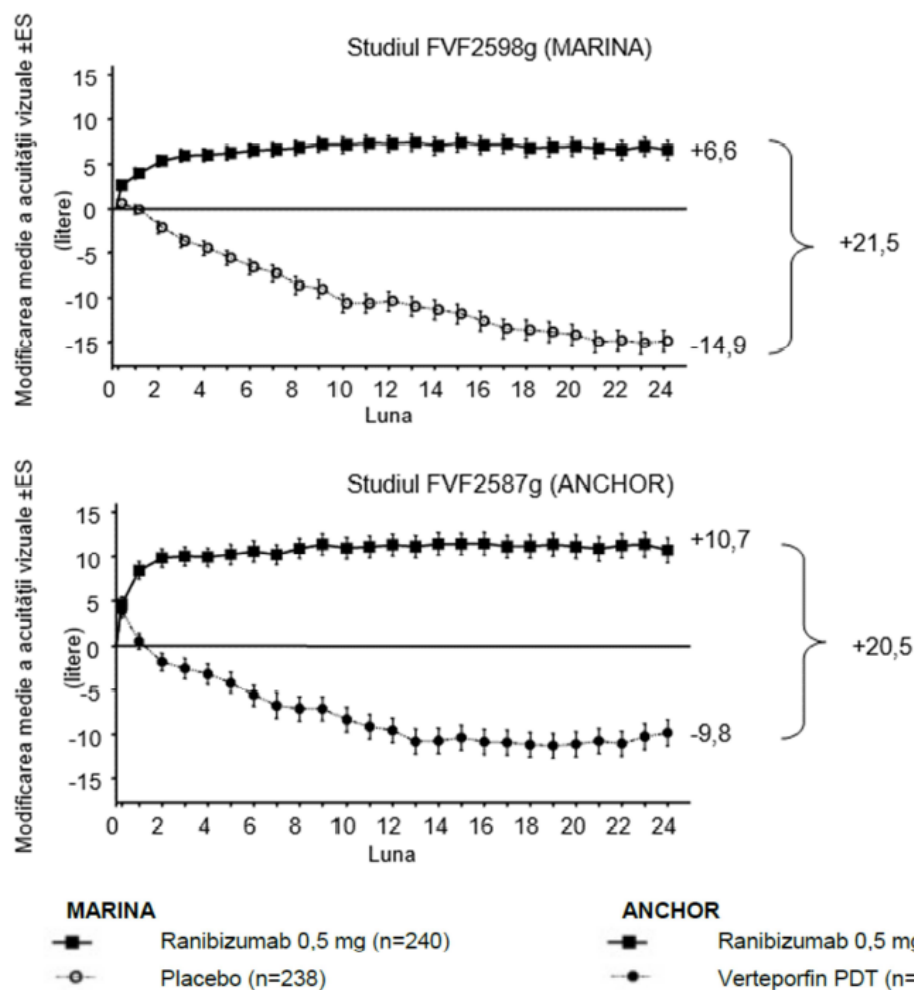


Figura 1 Modificarea medie a acuității vizuale comparativ cu nivelul inițial până în luna 24 în studiul FVF2598g (MARINA) și în studiul FVF2587g (ANCHOR)



Obiectivul principal în cadrul studiilor a fost pierderea a mai puțin de 15 litere din acuitatea vizuală. De la momentul inițial până la 12 luni, semnificativ statistic mai mulți pacienți cărora li s-a administrat ranibizumab 0,5 mg au pierdut mai puțin de 15 litere din acuitatea vizuală comparativ cu injecția simulată (94,6% față de 62,2%, studiul MARINA), cât și cu PDT- terapia fotodinamică (96,4% față de 64,3%, studiul ANCHOR).

Creșterea acuității vizuale a fost un obiectiv secundar în studii. O treime din grupul cu ranibizumab 0,5 mg a câștigat cel puțin 15 litere în acuitatea vizuală, comparativ cu 4% din grupul cu injecție simulată, la 24 de luni în studiul MARINA. În studiul ANCHOR, 40% din grupul cu ranibizumab 0,5 mg au câștigat cel puțin 15 litere, comparativ cu 6% din grupul cu PDT plus injecție simulată ($p < 0,0001$).

Studiile MARINA și ANCHOR au raportat creșteri medii ale acuității vizuale în grupul cu ranibizumab 0,5 mg comparativ cu valoarea inițială. Studiul ANCHOR (grupul cu ranibizumab de 0,5 mg) a raportat creșteri medii de 11,3 litere, comparativ cu o pierdere de 9,5 litere în grupul simulat plus PDT. În studiul MARINA, creșterile medii în litere au fost 7,2 și 6,6 la 12 și, respectiv, 24 de luni, iar pierderile medii corespunzătoare în grupul de simulare au fost de 10,4 și 14,9 litere la 12 și, respectiv, 24 de luni. Aceste rezultate au fost semnificative statistic în toate studiile.

În studiul FVF3192g (PIER), 184 pacienți cu toate formele de DMS neovasculară, au fost randomizați în raport de 1:1:1 pentru a li se administra ranibizumab 0,3 mg, ranibizumab 0,5 mg sau placebo, o dată pe lună pentru 3 doze consecutive, continuându-se cu administrarea a câte o doză la fiecare 3 luni. Din luna 14 a studiului, pacienților cărora li s-a administrat placebo li s-a permis să li se administreze ranibizumab și din luna 19 au fost posibile tratamente mai frecvente. Pacienții cărora li s-a administrat ranibizumab în studiul PIER au fost tratați în medie cu un total de 10 tratamente. După o îmbunătățirea inițială a acuității vizuale (în urma dozelor lunare), în medie, acuitatea vizuală a pacienților s-a redus la administrarea dozei trimestriale, revenind în luna 12 la nivelul inițial, iar acest efect s-a menținut la majoritatea pacienților tratați cu ranibizumab (82%) până în luna 24. 90,2% din grupul ranibizumab cu administrare 0,5 mg au pierdut mai puțin de 15 litere, comparativ cu 49,2% din grupul de simulare ($p < 0,0001$). Date limitate provenind de la un număr limitat de subiecți cărora li s-a administrat placebo și cărora mai târziu li s-a administrat ranibizumab au sugerat că inițierea timpurie a tratamentului ar putea fi asociată cu o mai bună conservare a acuității vizuale.

Datele din două studii (MONT BLANC, BPD952A2308 și DENALI, BPD952A2309), efectuate postaprobare, au confirmat eficacitatea ranibizumab, dar nu au demonstrat niciun efect suplimentar al administrării asociate de verteporfină (Visudyne PDT) și ranibizumab comparativ cu ranibizumab administrat în monoterapie.

Evenimente adverse

Cele mai multe evenimente adverse au fost ușoare până la moderate. Hemoragia conjunctivală a fost cel mai larg raportat eveniment advers, dar incidența sa a variat în cadrul studiilor cu ranibizumab și a fost, de asemenea, frecventă în grupurile de control. Mai mulți pacienți din grupul cu ranibizumab au prezentat o creștere a presiunii intraoculare și a floatoarelor vitroase, comparativ cu cei din grupul cu injecție simulată.

Endoftalmita a afectat aproximativ 1% și, respectiv, 0,7% dintre pacienții din studiul MARINA și, respectiv, ANCHOR. Incidența globală a evenimentelor tromboembolice arteriale din studiile MARINA, ANCHOR și PIER a fost mai mare pentru pacienții tratați cu ranibizumab 0,5 mg (2,5%), comparativ cu brațul de control (1,1%). Cu toate acestea, în al doilea an al studiului MARINA, rata evenimentelor tromboembolice arteriale a fost similară la pacienții tratați cu ranibizumab 0,5 mg (2,6%) comparativ cu pacienții din brațul de control (3,2%).

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS

Concluziile avizului adoptat la data de 19 septembrie 2018 referitor la evaluarea beneficiului terapeutic al medicamentului cu DCI Ranibizumabum și DC Lucentis 10 mg/ml soluție injectabilă au fost următoarele:

- Degenerescenta maculară senilă este principala cauză a orbirii în Franța la pacienții cu vârsta peste 50 de ani. Dintre formele severe de DMS, formele exudative sau neovasculare sunt responsabile pentru cel mai mare număr de scăderi severe ale acuității vizuale.
- Eficacitatea și toleranța LUCENTIS au fost studiate în studii care au inclus numai pacienți cu DMS cu neovascularizare coroidală subfoveolară (CNV). La acești pacienți, raportul beneficiu/risc al acestui medicament este considerat a fi important.
- Acest medicament reprezintă un tratament de primă linie.
- Există alternative terapeutice.

Având în vedere aceste elemente, Comitetul consideră că **beneficiul real al LUCENTIS 10 mg/ml rămâne unul important** în tratamentul degenerescentei maculare senile exudative (DMLA) cu neovascularizare coroidală subfoveolară.

NICE

Ghidul NICE nr. 155 publicat în data de 27 august 2008 și revizuit în data de 1 mai 2012 a **concluzionat că tratamentul cu ranibizumab, pentru indicația de la punctul 1.9 reprezintă o utilizare cost-eficacitate a resurselor NHS, dacă deținătorul autorizației de punere pe piață suportă costul tratamentului cu ranibizumab, ce depășește 2 ani de terapie, respectiv ce depășește numărul de 14 injecții pentru ochiul tratat.**

Comitetul a luat în considerare următoarele elemente:

- A menționat că modelul de dozare al medicamentului, prezentat de producător, a fost acceptat de Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) ca bază pentru regimul de dozare din autorizația de introducere pe piață. Comitetul a observat că modelul presupunea că dozarea individualizată ar avea ca rezultat o acuitate vizuală stabilă pentru majoritatea pacienților, **cu o medie de 8 injecții necesare în primul an, urmată de o medie de 6 injecții în al**

doilea an. Acesta a remarcat, pe baza comentariilor specialiștilor clinici și a consultanților, inclusiv a Colegiului Regal al Oftalmologilor, că un astfel de model de dozare ar fi sustenabil în practica clinică. Cu toate acestea, Comitetul și-a exprimat îngrijorarea referitoare la ipoteza că beneficiul obținut în studiile pivot ar putea fi egalat, în situația în care frecvența administrării injecțiilor ar fi redusă.

- A considerat că, deși administrarea unui număr de 24 de injecții într-o perioadă de 2 ani poate fi o supraestimare, ipoteza că niciunui pacient nu i se vor mai administra injecții după 2 ani nu este probabilă.

- De asemenea, Comitetul a remarcat că nu există dovezi care să stabilească modul în care s-ar obține beneficii pe termen lung, în cazul în care tratamentul este oprit după o perioadă de 2 ani, așa cum se presupune în toate cele trei modele economice. Există așadar o mare incertitudine în aprecierea validității extrapolărilor prezentate în modele economice.

- A discutat criteriile de inițiere ale terapiei cu tratamente anti-VEGF. În general, a fost în acord cu criteriile stabilite în studiile clinice pentru ranibizumab, în ceea ce privește acuitatea vizuală cel mai bine corectată, fără leziuni structurale permanente ale foveei centrale, dimensiunea leziunii fiind mai mică sau egală cu 12 zone de disc în cea mai mare dimensiune liniară și existența dovezilor unei presupuse progresii recente a bolii (creșterea vaselor de sânge sau modificări ale acuității vizuale).

- Comitetul a remarcat că populația inclusă în studiile clinice a avut o acuitate vizuală corectată între 6/12 și 6/96 și că nu au existat dovezi din studiile cu ranibizumab care să permită luarea în considerare a diferențelor de eficacitate clinică și de cost între subgrupurile cu valori inițiale diferite ale acuității vizuale. Prin urmare, Comitetul a concluzionat că ar fi adecvat ca tratamentul cu ranibizumab să fie recomandat pentru un interval de acuitate vizuală între 6/12 și 6/96.

SMC

Conform avizului SMC nr. 381/2007, ranibizumab (Lucentis®) este acceptat pentru utilizare în cadrul NHS Scotland pentru tratamentul degenerescenței maculare neovasculare (umede) asociată vârstei (DMLA).

Ranibizumab reduce riscul de pierdere a acuității vizuale și crește acuitatea vizuală. Tratamentul ar trebui oprit dacă acuitatea vizuală scade constant sub 6/60 pe durata acestuia.

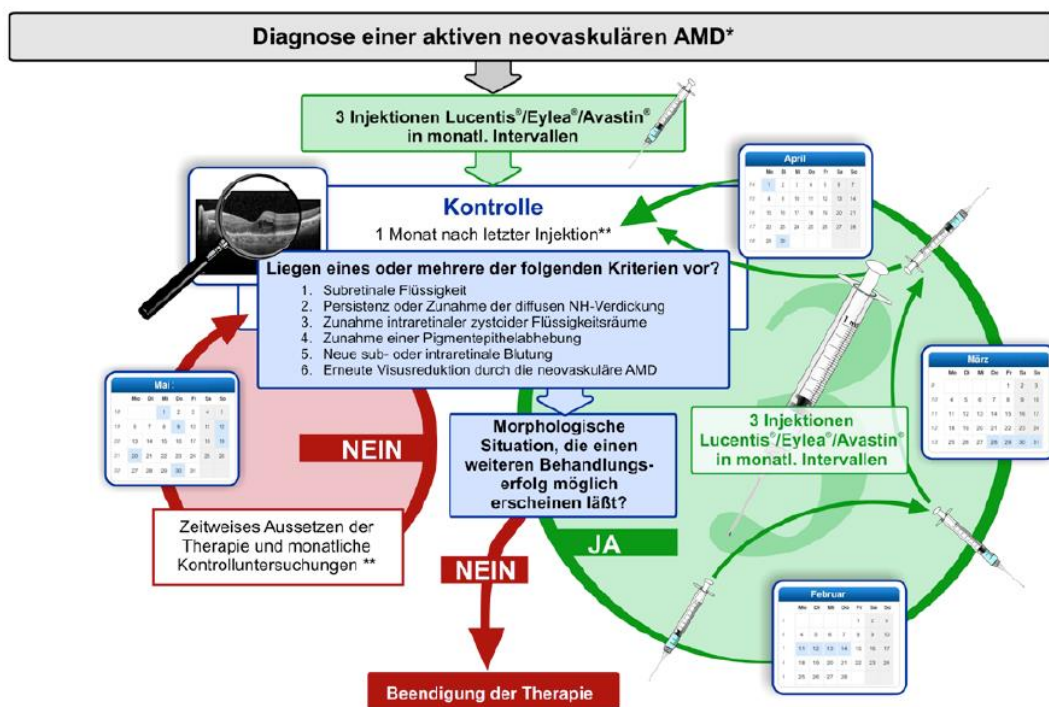
Pe site-ul SMC există informația referitoare la faptul că Healthcare Improvement Scotland a luat în considerare raportul de evaluare NICE nr. 155, revizuit în mai 2012, în cadrul procedurii sale de procesare a evaluărilor NICE; ca urmare acest raport va înlocui avizul SMC nr. 381/2007.

IQWIG/G-BA

Ghidul nr. 21/11.2014 – Degenerescența maculară asociată vârstei (DMS) - Societatea Germană de Oftalmologie, Societatea Retinologică Germană, Asociația Profesională a Medicilor Oftalmologi din Germania (10) face următoarele recomandări ale tratamentului DMLA cu agenți anti-VEGF:

- Medicamentele aprobate pentru DMS neovasculară sunt ranibizumab (Lucentis) și aflibercept (Eylea). Pe baza rezultatelor studiilor disponibile, ambele sunt echivalente în ceea ce privește eficacitatea lor referitoare la acuitatea vizuală pe o perioadă de observație de 2 ani și trebuie considerate medicamente de primă alegere. În studiile care au stat la baza autorizării ranibizumab (Lucentis), terapia lunară a fost administrată timp de 24 de luni. **Rezultatele vizuale care pot fi obținute cu această schemă terapeutică urmează să fie folosite ca „standard de aur” pentru evaluarea eficacității altor strategii.** O continuare pe termen lung a acestor injecții lunare dincolo de perioada de observație de 2 ani sau chiar pe tot parcursul vieții nu a fost încă investigată. În plus, în cazul terapiei continue, riscul cumulat de endoftalmite și riscul de progresie a unei atrofii adiacente este crescut.
- Pe baza rezultatelor studiului CATT (11) și ale studiului IVAN (12), bevacizumab are aceeași eficacitate în utilizarea off-label, iar profilul efectelor secundare a fost, de asemenea, clasificat ca fiind comparabil într-un raport Cochrane publicat recent.
- Terapia fotodinamică (PDT) este doar o opțiune pentru DMS, o formă specială de vasculopatie coroidală polipoidă (PCV), în timp ce tratamentul cu laser este o opțiune doar în cazuri izolate.
- O schimbare a medicației ca parte a tratamentului în cazul unui răspuns „nesatisfăcător” („switch”) poate fi luată în considerare și poate prezenta efecte morfologice suplimentare, acuitatea vizuală stabilizându-se și mai mult. În prezent se fac studii de perspectivă în acest sens.

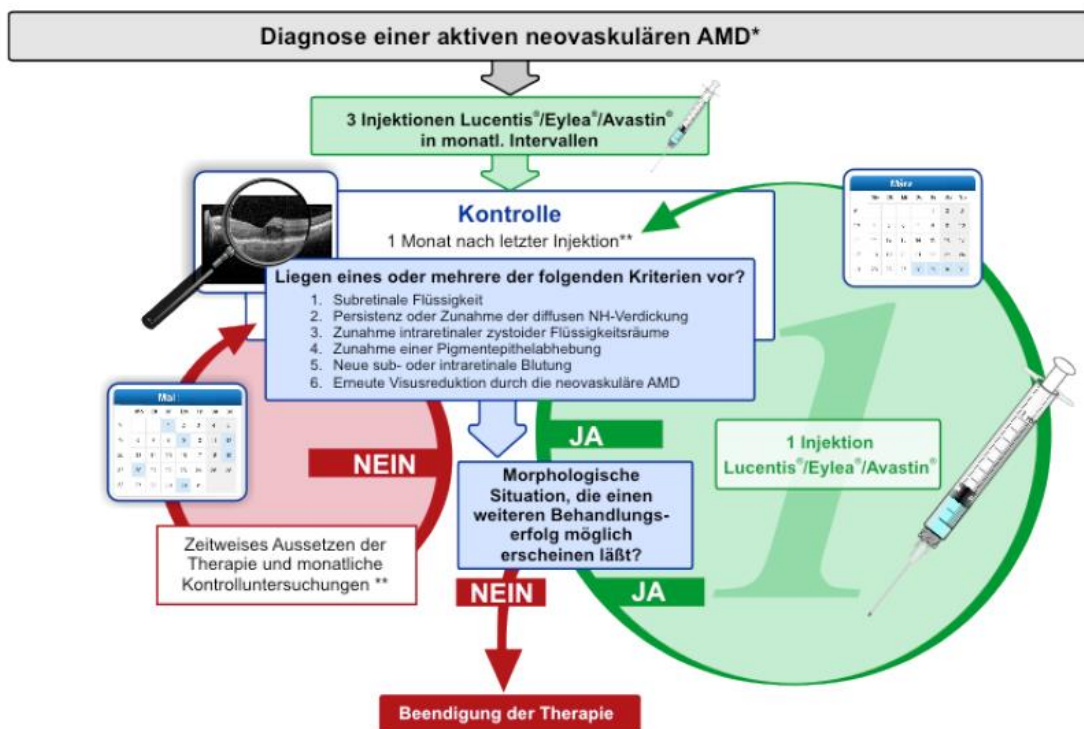
Figura 2. Schema IVAN



* Diagnose basiert auf: Funduskopie; Fluoreszenz-Angiographie; SD-OCT-Evaluation der gesamten Makula; BCVA; beim Vorliegen einer Läsionsaktivität mit okk. CNV mit nachgewiesener Krankheitsprogression oder jede Art von klassischer CNV kurzfristiger Behandlungsbeginn

** Monatliche Untersuchung in ersten 6 Monaten mit: Funduskopie; SD-OCT-Evaluation der gesamten Makularegion; BCVA; Fluoreszenz Angiographie, wenn Funduskopie oder SD-OCT Krankheitsverlauf nicht erklären

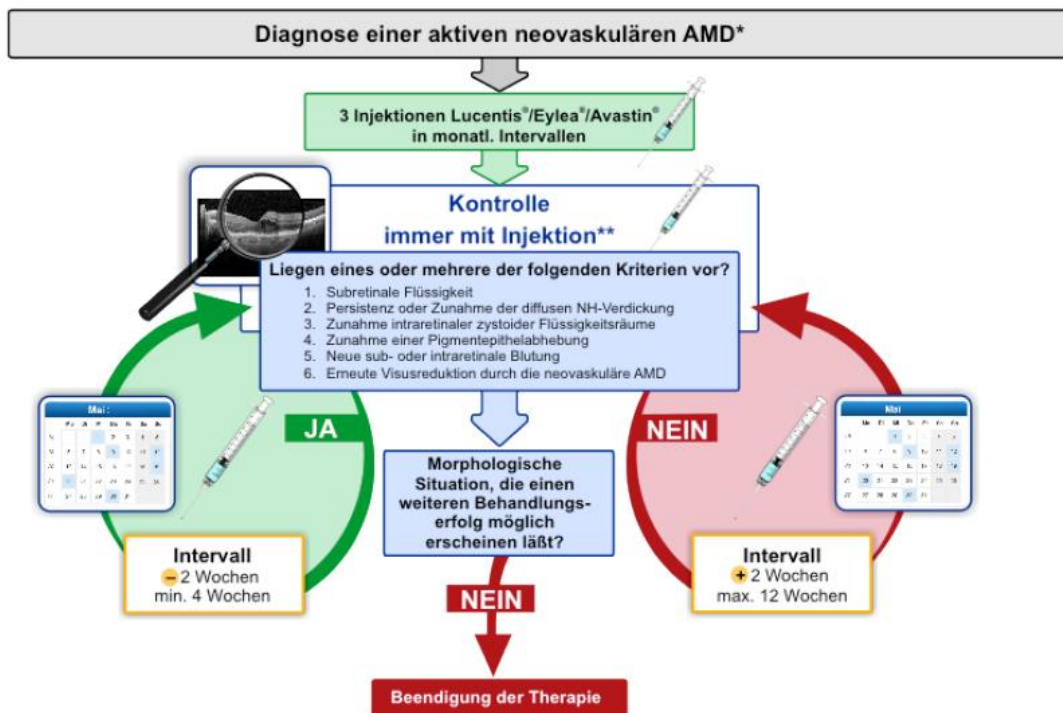
Figura 3. Schema CATT



* Diagnose basiert auf: Funduskopie; Fluoreszein-Angiographie; SD-OCT-Evaluation der gesamten Makula; BCVA; beim Vorliegen einer Läsionsaktivität mit okk. CNV mit nachgewiesener Krankheitsprogression oder jede Art von klassischer CNV kurzfristiger Behandlungsbeginn

** Monatliche Untersuchung in ersten 6 Monaten mit Funduskopie; SD-OCT-Evaluation der gesamten Makularegion; BCVA; Fluoreszein Angiographie, wenn Funduskopie oder SD-OCT Krankheitsverlauf nicht erklären

Figura 4. Schema Treat & Extend



* Diagnose basiert auf: Funduskopie; Fluoreszein-Angiographie; SD-OCT-Evaluation der gesamten Makula; BCVA; beim Vorliegen einer Läsionsaktivität mit okk. CNV mit nachgewiesener Krankheitsprogression oder jede Art von klassischer CNV kurzfristiger Behandlungsbeginn

** Untersuchung mit: Funduskopie; SD-OCT-Evaluation der gesamten Makularegion; BCVA; Fluoreszein Angiographie, wenn Funduskopie oder SD-OCT Krankheitsverlauf nicht erklären

Ghidul Societății Germane de Oftalmologie adoptat la data de 15.10.2022 (13) recomandă următoarele terapii anti-VEGF pentru tratamentul neovascularizației din cadrul degenerescenței maculare senile: ranibizumab (Lucentis) aflibercept (Eylea), brolucizumab (Beovu) și cel mai recent faricimab (Vabysmo). Siguranța bevacizumab (Avastin) a fost studiată ca terapie off-label.

Pentru medicamentele aprobate și bevacizumab „off-label” a fost dovedit beneficiul relevant pentru pacient și eficacitatea în ceea ce privește acuitatea vizuală pe o perioadă de observație de 2 ani, pe baza rezultatelor disponibile ale studiilor de fază 3 comparativ cu placebo, beneficiul fiind comparabil între aceste medicamente. Cu toate acestea, din cauza designului studiilor, de obicei nu este posibilă o comparație directă a eficacității medicamentelor menționate pentru strategiile obișnuite de tratament. Relevanța clinică a diferitelor intervale de terapie trebuie clarificată în studiile viitoare.

Profilul de siguranță al medicamentului respectiv trebuie de asemenea luat în considerare atunci când se decide administrarea unei anumite terapii, deoarece inflamația intraoculară a fost observată în special în cazul terapiei cu brolucizumab și nu sunt disponibile date de siguranță pe termen mai lung pentru faricimab.

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

STADA M&D a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Ranibizumabum, pentru indicația de la punctul 1.9, este rambursat în **8 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie**, după cum urmează: Franța, Germania, Belgia, Olanda, Cehia, Polonia, Ungaria și Slovacia.

4.COSTURILE TERAPIEI

Conform OMS 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, nota din subsolul Tabelului nr. 4¹ face următoarele precizări referitoare la comparatorul utilizat pentru calculul costurilor terapiei:

„NOTĂ:

.....

) Prin excepție, în cazul genericelor și biosimilarelor care nu au DCI compensată în Listă, **comparatorul va fi medicamentul inovativ/biologic pentru aceeași concentrație, formă farmaceutică sau cale de administrare.*

Nivelurile maxime de preț pentru medicamentul inovativ sau biologic vor fi stabilite de către Ministerul Sănătății, la solicitarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, conform normelor privind modul de calcul al prețurilor maxime ale medicamentelor de uz uman aprobate prin ordin de ministru, pentru luna

în care se face depunerea cererii de evaluare, și vor fi transmise în maximum 30 de zile de la data solicitării. Nivelurile maxime de preț pentru medicamentul inovativ sau biologic vor fi indicate în raportul de evaluare aferent medicamentului generic/biosimilar”.

Prețurile cu amănuntul maxime cu TVA aprobate la data evaluării, în baza OMS 443/2022 actualizat, ale medicamentului inovativ cu DC Lucentis 10 mg/ml soluție injectabilă și ale medicamentului biosimilar cu DC Ximluci 10 mg/ml soluție injectabilă sunt prezentate în tabelul nr. 2, de mai jos.

Tabel nr. 2 Calculul costurilor terapiei

DCI	DC	Ambalaj	PAM/amb (lei)	Costuri față de comparator (%)
Ranibizumabum	Lucentis 10 mg/ml sol.inj.	Cutie x 1fl x 0,23 ml	2969,23	-
Ranibizumabum	Ximluci 10 mg/ml sol.inj.	Cutie x 1fl x 0,23 ml	2389,54	-19,59

PAM – prețul cu amănuntul maximal cu TVA

Compararea costurilor terapiei cu Ximluci cu costurile terapiei cu Lucentis se poate realiza prin simpla comparare a prețurilor cu amănuntul maxime cu TVA ale celor 2 medicamente. Astfel, se observă că biosimilarul Ximluci generează **mai mult de 15% economii** față de comparatorul Lucentis.

5. PUNCTAJUL OBTINUT

Tabelul nr. 4¹ - Criteriile de evaluare pentru generice sau biosimilare care nu au DCI compensate în Listă

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. Generice care nu au DCI compensate în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, care au primit clasificarea BT-1 - major/importanță din partea HAS, pe DCI	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. Generice care nu au DCI compensate în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, care au primit avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP, din partea autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC), pe DCI, 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*
2.2. Generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din	15*

Germania (IQWIG/G-BA) demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator (indiferent de mărimea acestuia), fără restricții comparativ cu RCP sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA și nu au fost evaluate de către IQWIG deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea, fără restricții comparativ cu RCP	
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. Generice care nu au DCI compensate în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, compensate în 8 - 13 state membre ale UE și Marea Britanie	20
4. Costurile terapiei	
4.1. Generice sau biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, care generează mai mult de 30% economii față de comparator), în cazul genericelor, și mai mult de 15% față de comparator), în cazul biologicelor, per pacient, per an	30
TOTAL	95

*Notă: **pentru indicațiile** pentru care un medicament generic sau biosimilar care nu au DCI compensată în Listă, DAPP a depus documentația pentru evaluarea tehnologiilor medicale pe tabelul 4¹, iar **autorizația de punere pe piață a medicamentului de referință inovativ sau biologic aferentă DCI-ului evaluat** a fost emisă înainte de anul 2011 și este rambursat în Marea Britanie și Germania, se acordă din oficiu 15 puncte pe criteriul 2 din tabel atât pentru NICE, cât și pentru IQWIG/G-BA.

Menționăm faptul că, medicamentul inovativ Lucentis 10 mg/ml soluție injectabilă a fost autorizat pentru indicația „Tratamentul neovascularizației (forma umedă) din cadrul degenerescenței maculare senile (DMS)”, în baza deciziei Comisiei Europene nr. 237/22.01.2007.

6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Ranibizumabum și DC Ximluci 10 mg/ml soluție injectabilă, pentru indicația „Tratamentul neovascularizației (forma umedă) din cadrul degenerescenței maculare senile (DMS)”, întrunește punctajul de **incluere 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, SECȚIUNEA C1, G26 Boli degenerative ale ochiului (glaucom și boli maculare).**



7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI Ranibizumabum și DC Ximluci 10 mg/ml soluție injectabilă** pentru indicația terapeutică „*Tratamentul neovascularizației (forma umedă) din cadrul degenerescenței maculare senile (DMS)*”.

Referințe bibliografice:

1. RCP XIMLUCCI (*Ximluci, INN-ranibizumab (europa.eu)*)
2. AVIS HAS (*1 (has-sante.fr)*)
3. *Age-related macular degeneration (nice.org.uk)*
4. NICE GUIDANCE (*Ranibizumab and pegaptanib for the treatment of age-related macular degeneration (nice.org.uk)*)
5. SMC ADVICE (*Recommendation from the New Drugs Committee (scottishmedicines.org.uk)*)
6. *D15-01 - Optische Kohärenztomografie bei Makulo und Retinopathie - Abschlussbericht - Version 1.1 (iqwig.de)*
7. *Anlage zum Abschlussbericht (g-ba.de)*
8. EPAR EMA XIMLUCCI (*Ximluci - INN-ranibizumab (europa.eu)*)
9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572147/>
10. *Leitlinie Nr (dog.org); Anti-VEGF-Therapie bei der neovask Therapeut Strategie.pdf (augeninfo.de)*
11. "CATT Research Group"[Corporate Author] - Search Results - PubMed (*nih.gov*)
12. IVAN Study Investigators[Corporate Author] - Search Results - PubMed (*nih.gov*)
13. *Kernaussagen (retinologie.org)*

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu