



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: RANIBIZUMABUM

***INDICAȚIE: Tratamentul afectării acuității vizuale determinate de edem macular diabetic
(EMD)***

Data depunerii dosarului

03.03.2023

Numărul dosarului

6981

PUNCTAJ: 87



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

Indicația terapeutică : tratamentul afectării acuității vizuale determinate de edem macular diabetic (EMD).

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.

Tratamentul afectării acuității vizuale determinate de NVC trebuie stabilit în mod individual, la fiecare pacient, în funcție de activitatea bolii. Este posibil ca unii pacienți să necesite o singură injecție în primele 12 luni; alții pot avea nevoie de administrarea cu o frecvență mai mare a tratamentului, care să includă o injecție lunară. Pentru NVC secundară miopiei patologice (MP), este posibil ca mulți pacienți să necesite numai una sau două injecții în primul an de tratament.

Ximluci și fotocoagularea cu laser în cazul EMD și în cazul edemului macular secundar BRVO

Există o oarecare experiență privind ranibizumab administrat concomitent cu fotocoagulare cu laser. Atunci când se administrează în aceeași zi, Ximluci trebuie administrat la cel puțin 30 minute după fotocoagularea cu laser. Ximluci poate fi administrat pacienților cărora li s-a administrat anterior fotocoagulare cu laser.

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 anestezic 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 injectări 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 afectării acuității vizuale determinate de edem macular diabetic (EMD)”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 4' la ordin, respectiv „Criteriile de evaluare pentru generice sau biosimilare care nu au DCI compensate în Listă”.

Edemul macular diabetic – caracteristici, epidemiologie, tratament

Diabetul și hiperglicemia asociată acestuia duc la formarea de produși finali avansați de glicație (AGE). Etiologia specifică a retinopatiei diabetice este neclară, fiind rezultatul mai multor factori care interacționează. AGE-urile sunt active osmotic și pot fi responsabile pentru acumularea de lichid în maculă. De asemenea, diabetul duce la perturbarea barierei sânge-retină (BRB), fiind un proces critic în patogeneza edemului macular diabetic asociat. AGE-urile sunt, de asemenea, asociate cu valori crescute ale markerilor inflamatori, cum ar fi VEGF, aderența leucocitelor și a protein kinazei C.

Epidemiologie

Edemul macular diabetic (DME) este una dintre principalele cauze ale pierderii vederii la nivel mondial. Afectează peste 75.000 de americani anual și aproape 100 de milioane de oameni din întreaga lume prezintă unele

semne de edem macular secundar diabetului. Unele studii au arătat că aproape 1 din 3 persoane cu diabet prezintă dovezi de edem macular. Prevalența DME este mai mare la pacienții cu diabet de tip 1 decât la cei cu diabet de tip 2.

La pacienții care au fost diagnosticați cu diabet, incidența pe zece ani a DME este de aproximativ 20% la pacienții care au fost diagnosticați înainte de vârsta de 30 de ani și de aproximativ 40% la pacienții diagnosticați cu vârsta peste 30 de ani. Un alt studiu a constatat că aproximativ 27% dintre pacienți dezvoltă semne de edem macular în decurs de 9 ani de la debutul diabetului.

Fiziopatologie

Fiziopatologia edemului macular diabetic este secundară perturbării BRB. BRB izolează fotoreceptorii retinei din sistemul vascular oftalmic. BRB funcționează într-o manieră complexă care implică mai mulți factori care acționează în tandem; cu toate acestea, multe dintre procesele fiziologice specifice sunt slab înțelese. BRB implică două compartimente majore: o barieră exterioară și una interioară. Modelele pe animale au ilustrat că permeabilitatea ambelor compartimente este perturbată după debutul diabetului. Dereglarea acestei bariere are ca rezultat apariția edemului macular; cu toate acestea, procesul este unul complicat și implică diverși markeri inflamatori AGE up-reglați, hiperglicemie și diabet. Diabetul are ca rezultat, de asemenea, vasoconstricția, care up-reglează expresia VEGF. Rezultatul este vasculogeneza și apariția unei boli suplimentare a retinei.

Tratament

Unul dintre pilonii tratamentului edemului macular diabetic l-a reprezentat fotocoagularea cu laser, care s-a demonstrat că îmbunătățește acuitatea vizuală la un procent mic de pacienți. Studiul pentru Tratamentul Timpuriu al Retinopatiei Diabetice (EDTRS) oferă ghiduri pentru tratamentul prin fotocoagularea cu laser. Microanevrismele cu scurgeri sunt tratate direct, în timp ce o combinație de fotocoagulare focală laser și fotocoagulare panretiniană (cu laser împrăștiat) sunt descrise ca tratament pentru DME în anumite cazuri de retinopatie diabetică proliferativă și retinopatie diabetică neproliferativă.

Deși fotocoagularea laser maculară reprezintă modalitatea majoră de tratament pentru edemul macular semnificativ clinic, nu este curativă și multe cazuri sunt refractare la terapiile cu laser. S-a demonstrat că vitrectomiile îmbunătățesc DME; cu toate acestea, argumentele științifice din spatele acestei proceduri sunt neclare. Odată cu debutul noilor cercetări, ghidurile clinice s-au schimbat, iar **terapia actuală de primă linie este reprezentată de terapia anti-VEGF**. Alte modalități de tratament includ micropulse diodă cu laser fotocoagulare sub prag și injecții intravitreale cu steroizi.

Prognosticul edemului macular diabetic depinde de câțiva factori cheie. Cel mai important este reprezentat de severitatea inițială a edemului: cu cât prezentarea inițială este mai severă, cu atât este mai probabil ca vederea să se deterioreze în viitor. Tratamentul și controlul diabetului și al hipertensiunii arteriale, sunt, de asemenea, esențiale în prevenirea agravării DME. Având în vedere diversitatea afecțiunii: între 25% și 30% dintre pacienții cu edem macular semnificativ clinic vor experimenta un anumit grad de pierdere a vederii în decurs de trei ani.

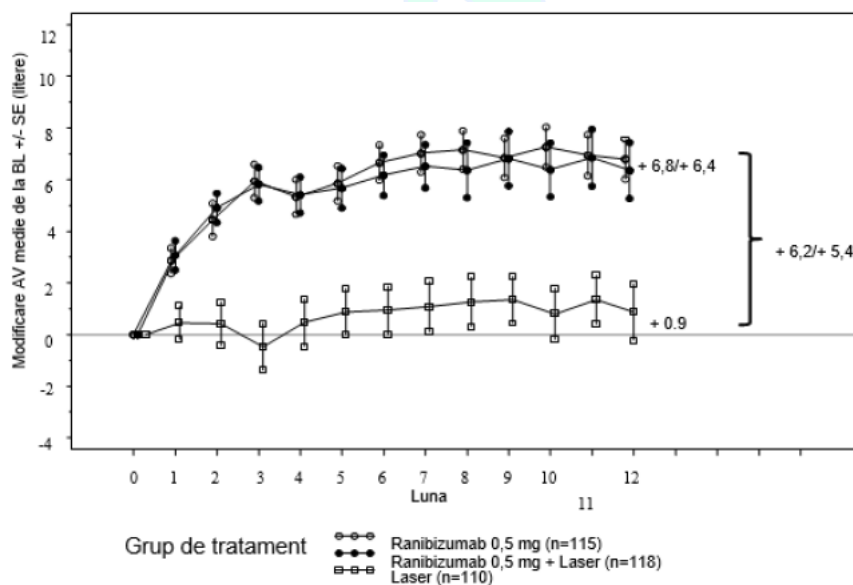
Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța ranibizumab au fost evaluate în cadrul a trei studii randomizate, cu comparator activ, cu durată de minimum 12 luni. Un total de 868 pacienți (708 cu comparator activ și 160 cu comparator simulat) au fost înscrși în aceste studii.

În cadrul studiului de fază II D2201 (RESOLVE), 151 pacienți au fost tratați cu ranibizumab (6 mg/ml, n = 51, 10 mg/ml, n=51) sau cu tratament simulat (n = 49) prin administrare de injecții intravitroase lunare. Modificarea medie a AVOC (acuitate vizuală optim corectată) medii din Luna 1 în Luna 12 comparativ cu valoarea de bază a fost de +7,8 ($\pm 7,72$) litere la pacienții centralizați, tratați cu ranibizumab (n = 102 comparativ cu -0,1 ($\pm 9,77$) litere pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo; modificarea medie a acuității vizuale corectate optim, AVCO în Luna 12 față de valoarea inițială a fost de 10,3 ($\pm 9,1$) litere comparativ cu -1,4 ($\pm 14,2$) litere respectiv ($p < 0,0001$ pentru diferența de tratament).

În studiul D2301 (RESTORE), de fază III, 345 pacienți au fost randomizați în raport de 1:1:1 pentru a li se administra ranibizumab 0,5 mg în monoterapie și placebo fotocoagulare cu laser, ranibizumab 0,5 mg asociat cu fotocoagulare cu laser sau placebo injectabil și fotocoagulare cu laser. 240 pacienți, care finalizaseră anterior studiul RESTORE cu durată de 12 luni, au fost înrolați în studiul extins, multicentric, cu durată de 24 săptămâni (studiul extins RESTORE). Pacienții au fost tratați cu ranibizumab 0,5 mg, cu administrare la nevoie sau *pro re nata* (PRN), în același ochi, în cadrul studiului principal (D2301 RESTORE).

Evaluarea rezultatelor este sintetizată în Tabelul 1 (RESTORE și studiul extins) și Figura 1 (RESTORE).



BL= valoarea inițială; SE=eroarea standard a mediei

* Diferența în media celor mai mici pătrate, $p < 0,0001/0,0004$ pe baza testului Cochran-Mantel-Haenszel stratificat, cu două componente

Figura 1. Modificarea medie a acuității vizuale de la valoarea inițială în timp, în cadrul studiului D2301 (RESTORE)

Efectul la 12 luni a fost uniform în majoritatea subgrupurilor. **Cu toate acestea, pacienții cu o AVOC > 73 litere și edem macular, cu grosimea retinei în regiunea centrală < 300 μm, nu au părut să înregistreze beneficiu în urma tratamentului cu ranibizumab comparativ cu fotocoagularea laser.**

Tabelul 5 Rezultate în Luna 12 în studiul D2301 (RESTORE) și în Luna 36 în studiul D2301-E1 (studiul prelungit RESTORE)

Evaluarea rezultatelor în Luna 12 comparativ cu valoarea inițială în studiul D2301 (RESTORE)	Ranibizumab 0,5 mg n = 115	Ranibizumab 0,5 mg + Laser n = 118	Laser n = 110
Modificarea medie a AVOC medii din Luna 1 în Luna 12 ^a (±DS)	6,1 (6,4) ^a	5,9 (7,9) ^a	0,8 (8,6)
Modificarea medie a AVOC în Luna 12 (±DS)	6,8 (8,3) ^a	6,4 (11,8) ^a	0,9 (11,4)
Îmbunătățirea cu ≥15 litere sau a AVOC ≥ 84 litere în Luna 12 (%)	22,6	22,9	8,2
Număr mediu de injecții (Lunile 0-11)	7,0	6,8	7,3 (placebo)
Evaluarea rezultatelor în Luna 36 comparativ cu valoarea inițială din studiul D2301 (RESTORE) în studiul D2301-E1 (studiul prelungit RESTORE)			
	Anterior ranibizumab 0,5 mg n=83	Anterior ranibizumab 0,5 mg + laser n=83	Anterior laser n=74
Modificarea medie a AVOC medii în Luna 24 (DS)	7,9 (9,0)	6,7 (7,9)	5,4 (9,0)
Modificarea medie a AVOC medii în Luna 36 (DS)	8,0 (10,1)	6,7 (9,6)	6,0 (9,4)
Îmbunătățirea cu ≥ 15 litere sau a AVOC ≥ 84 litere în Luna 36 (%)	27,7	30,1	21,6
Număr mediu de injecții (Lunile 12-35)*	6,8	6,0	6,5

^ap < 0,0001 pentru comparații între brațul în cadrul căruia s-a administrat ranibizumab și brațul în cadrul căruia s-a administrat laser.

n în D2301-E1 (studiul extins RESTORE) este numărul de pacienți cu o valoare atât la momentul inițial al D2301 (RESTORE) (Luna 0), cât și la vizita din Luna 36.

* Procentul de pacienți cărora nu li s-a administrat tratament cu ranibizumab în timpul perioadei de prelungire a studiului a fost de 19%, 25% și 20% în grupele în care s-a administrat anterior ranibizumab, ranibizumab + laser, respectiv laser.

Au fost observate beneficii semnificative din punct de vedere statistic, raportate de pacienți, pentru majoritatea funcțiilor vizuale, la administrarea tratamentului cu ranibizumab (cu sau fără terapie cu laser) față de grupurile de control, conform măsurătorilor efectuate de NEI VFQ-25. Pentru alte subscări incluse în acest chestionar, nu au putut fi stabilite diferențe în funcție de tratament.

Profilul de siguranță de lungă durată al ranibizumab observat în prelungirea studiului pe o perioadă de 24 luni este conform cu profilul de siguranță cunoscut al ranibizumab.

În studiul D2304 (RETAIN), de fază IIIb, 372 pacienți au fost randomizați în raport de 1:1:1 pentru a li se administra:

- ranibizumab 0,5 mg concomitent cu fotocoagulare cu laser, conform schemei de tratament cu posibilitate de prelungire a studiului (TE),
- ranibizumab 0,5 mg în monoterapie, conform schemei TE,
- ranibizumab 0,5 mg în monoterapie, conform schemei PRN.

Ranibizumab a fost administrat lunar în toate grupele, până când AVCO a fost stabilă, timp de minimum trei evaluări lunare consecutive. În schema de tratament cu posibilitate de prelungire, ranibizumab a fost administrat la intervale de 2-3 luni. În toate grupele, tratamentul lunar a fost reînceput la scăderea AVCO din cauza evoluției EMD și continuat până la atingerea unei AVCO stabile. Numărul de vizite în cadrul planificării tratamentului, după cele 3 injecții inițiale, a fost de 13 și 20 pentru schema de tratament cu posibilitate de prelungire, respectiv cu administrare la nevoie. În cazul ambelor scheme de tratament cu posibilitate de prelungire, peste 70% dintre pacienți au menținut valoarea AVCO, cu o frecvență medie a vizitelor de ≥ 2 luni.

Evaluările rezultatelor sunt sintetizate în Tabelul 2.

Tabelul 2. Rezultatele studiului D2304 (RETAIN)

Evaluarea rezultatelor comparativ cu valoarea inițială	Schema de tratament cu posibilitate de prelungire ranibizumab 0,5 mg + laser n = 117	Schema de tratament cu posibilitate de prelungire ranibizumab 0,5 mg în monoterapie n = 125	Schema de tratament cu administrare la nevoie ranibizumab 0,5 mg n = 117
Modificarea medie a AVOC medii din Luna 1 în Luna 12 (DS)	5,9 (5,5) ^a	6,1 (5,7) ^a	6,2 (6,0)
Modificarea medie a AVOC medii din Luna 1 în Luna 24 (DS)	6,8 (6,0)	6,6 (7,1)	7,0 (6,4)
Modificarea medie a AVOC în Luna 24 (DS)	8,3 (8,1)	6,5 (10,9)	8,1 (8,5)
Îmbunătățirea cu ≥ 15 litere sau a AVOC ≥ 84 litere în Luna 24(%)	25,6	28,0	30,8
Nunăr mediu de injecții (Luni 0-23)	12,4	12,8	10,7

^ap < 0,0001 pentru evaluarea non-inferiorității față de PRN

În studiile privind EMD, îmbunătățirea AVOC a fost însoțită de o reducere în timp a valorii medii a grosimii retinei în regiunea centrală (GRR) în toate grupele de tratament.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS

Concluziile avizului adoptat la data 7 iulie 2021 referitor la reevaluarea beneficiului terapeutic al medicamentului cu DCI Ranibizumabum și DC Lucentis 10 mg/ml soluție injectabilă pentru indicația „*tratamentul afectării acuității vizuale determinate de edem macular diabetic (EMD)*” au fost următoarele:

- beneficiul terapeutic rămâne **important** doar în tratamentul afectării acuității vizuale cauzate de edemul macular diabetic, în caz de formă difuză sau scurgeri în apropierea centrului maculei, la pacienții adulți cu acuitate vizuală mai mică sau egală cu 5/10 și la care managementul diabetului a fost optimizat.
- beneficiul rămâne **insuficient** în celelalte cazuri.

Luând în considerare:

- rezultatele pe termen lung ale studiilor clinice disponibile, în special cele din studiile de fază III RESTORE (36 de luni)
- creșterea acuității vizuale de +8,0 litere – RESTORE și RIDE (48 luni) - creșterea acuității vizuale de +11,4 litere, sugerând menținerea profilului de eficacitate și siguranță al ranibizumab administrat ca injecții intravitreale la pacienții cu pierderea acuității vizuale datorate DME și
- datele din cohorta prospectivă a studiului observațional BOREAL-OMD care sugerează, după 36 de luni de urmărire, o eficacitate mai mică în practica de zi cu zi (sub pragul de relevanță clinică de 5 litere), decât cea observată în studiile clinice de fază III RESTORE și RIDE (modificarea medie a acuității vizuale corectate de +4,1 litere în studiul BOREAL-OMD, +8,0 litere în extensia studiului RESTORE și +11,4 litere în studiul RIDE);
- lipsa câștigului demonstrat în ceea ce privește calitatea vieții;
- absența unor studii comparative randomizate care să compare eficacitatea și siguranța ranibizumab 0,5 mg (LUCENTIS) cu cele ale afliberceptului (EYLEA) și implantului intravitrean de dexametazonă (OZURDEX) pe termen mediu și lung,

Comisia consideră că LUCENTIS (ranibizumab) nu oferă nicio îmbunătățire a beneficiului real (ASMR V) în strategia terapeutică ce include EYLEA (aflibercept) și OZURDEX (dexametazonă), în cazul afectării acuității vizuale datorată DME la adulții cu forme difuze sau scurgeri aproape de centrul maculei, la care acuitatea vizuală este mai mică sau egală cu 5/10 și gestionarea diabetului zaharat a fost optimizată.

Locul în strategia terapeutică: LUCENTIS (ranibizumab), anti-VEGF, rămâne un tratament de primă linie pentru afectarea acuității vizuale determinată de edemul macular diabetic, în caz de formă difuză sau scurgeri în apropierea centrului maculei, la pacienții adulți cu acuitate vizuală mai mică sau egală cu 5/10 și la care managementul diabetului a fost optimizat.

NICE

Ghidul NICE nr. 237 publicat la data de 27 februarie 2013 face următoarele recomandări:

Ranibizumab este recomandat ca o opțiune pentru tratamentul deficienței de vedere datorată edemului macular diabetic **numai dacă:**

- **ochiul are o grosime centrală a retinei de 400 micrometri sau mai mult la începutul tratamentului și**
- producătorul acordă discountul stabilit pentru ranibizumab, în cadrul schemei de acces a pacientului revizuită în contextul acestei evaluări.

SMC

Conform avizului SMC nr. 711/09.11.2012 adoptat ca urmare a reevaluării ranibizumab (Lucentis®) pentru tratamentul EMD, SMC a emis următoarea concluzie: ranibizumab (Lucentis®) este acceptat pentru **utilizare restricționată** în cadrul NHS Scotland, respectiv pentru tratamentul deficienței de vedere datorată DMO la adulții cu cea mai bună acuitate vizuală corectată (BCVA) de 75 de litere sau mai puțin la momentul inițial (conform ETDRS).

Ranibizumab a îmbunătățit semnificativ acuitatea vizuală pe parcursul a 12 luni comparativ cu tratamentul standard fotocoagulare laser. Rezultatele studiului extins de până la 3 ani sugerează menținerea efectului.

IQWIG/G-BA

Ghidul Societății Germane de Oftalmologie adoptat în august 2019 (7) face următoarele recomandări pentru tratamentul edemului macular diabetic cu afectare foveală:

- a) Terapia intravitreală anti-VEGF
- b) Terapia intravitreală cu steroizi
- c) terapie laser „focal/grid”.

Terapia IVOM (administrarea intravitreală a medicamentelor) cu inhibitori VEGF

În edemul macular diabetic cu afectare foveală și deficiență de vedere, un IVOM ar trebui efectuat în primul rând dacă, în urma constatărilor morfologice maculare, se așteaptă un efect pozitiv al IVOM asupra acuității vizuale.

Pentru terapia IVOM, profilul efectelor secundare ale medicamentelor ar trebui să fie luate în considerare. O rată mai mare a efectelor secundare oculare s-a constatat după administrarea steroizilor intravitreali (creșterea presiunii intraoculare, afectarea cristalinului).

Cei trei inhibitori ai VEGF utilizați în mod obișnuit aflibercept, ranibizumab și bevacizumab prezintă o eficacitate bună. Utilizarea terapiei cu Bevacizumab reprezintă un tratament off-label.

Până acum există puține date pentru o evaluare comparativă a celor trei inhibitori VEGF. Există dovezi ale unei posibile diferențe de eficacitate a medicamentelor, în cazul pacienților cu edem macular diabetic, în dezavantajul bevacizumabului, respectiv o acuitate vizuală $\leq 0,4$ în cadrul subgrupelor.

Terapia IVOM cu steroizi

În cazul terapiei IVOM cu steroizi, trebuie remarcat că, datorită riscului creșterii presiunii intraoculare sunt necesare controale oftalmologice periodice. Un glaucom preexistent trebuie luat în considerare ca o posibilă contraindicație. Vârsta pacientului și condiția cristalinului influențează riscul unei eventuale cataracte induse de steroizi. Terapiile cu implantul cu dexametazonă și implantul cu fluocinolon acetonid sunt aprobate cu restricții pentru tratamentul edemului macular diabetic. Utilizarea triamcinolonului ca IVOM reprezintă o utilizare off-label.

Terapia laser

În tratamentul edemului macular diabetic cu afectarea foveei, în pofida beneficiului mai mic, poate fi utilizată o terapie focală cu laser cu un profil diferit al efectelor secundare, ca alternativă la terapia IVOM. Această terapie ar trebui evitată datorită dezavantajelor referitoare la apariția rezultatelor de îmbunătățire a acuității vizuale, respectiv nu mai devreme de luna a 6-a a unui tratament IVOM ulterior.

Declarația suplimentară a Societății Germane de Oftalmologie adoptată la data de 28.10.2022 (8) referitoare la terapiile IVOM pentru tratamentul edemului macular diabetic cu afectare foveală

Inhibitorii VEGF autorizați sunt ranibizumab (Lucentis), aflibercept (Eylea®), brolucizumab (Beovu®) și faricimab (Vabysmo®). Siguranța bevacizumab (Avastin®) a fost evaluată ca medicament off-label.

Pentru aceste medicamente autorizate și pentru bevacizumab „off-label”, beneficiul relevant și eficacitatea au fost dovedite pentru pacienți în ceea ce privește acuitatea vizuală pe o perioadă de observație de 2 ani, pe baza rezultatelor disponibile ale studiilor de fază 3 comparative cu un comparator simulat.

Datorită designului studiilor pentru brolucizumab și faricimab, nu este posibilă o comparație directă a eficacității cu celelalte substanțe active pentru strategiile obișnuite de tratament. De asemenea, relevanța clinică a diferitelor intervale de terapie trebuie clarificată în continuare 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. 3, de mai jos.

Tabel nr. 3 Calculul costurilor terapiei

<i>DCI</i>	<i>DC</i>	<i>Ambalaj</i>	<i>PAM/amb (lei)</i>	<i>Costuri față de comparator (%)</i>
<i>Ranibizumabum</i>	<i>Lucentis 10 mg/ml sol.inj.</i>	<i>Cutie x 1fl x 0,23 ml</i>	2969,23	-
<i>Ranibizumabum</i>	<i>Ximluci 10 mg/ml sol.inj.</i>	<i>Cutie x 1fl x 0,23 ml</i>	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/important din partea HAS, pe DCI	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.2. Generice care nu au DCI compensate în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, care au primit avizul pozitiv, cu restricții comparativ cu RCP, din partea autorității 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 cu restricții comparative 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
2.4. 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 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	15
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	
3.2. 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 biologicilor, per pacient, per an	30
TOTAL	87

Observație

Menționăm faptul că, nota din subsolul Tabelului nr.4¹, respectiv:

„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**”,

face referire la indicația autorizată a medicamentului de referință inovativ, **pentru care DAPP a depus cererea de evaluare pentru biosimilarul acestuia.**



Astfel, indicația „*Tratamentul afectării acuității vizuale determinate de edem macular diabetic (EMD)*” a medicamentului inovativ Lucentis a fost autorizată în baza deciziei CE nr. 69/06.01.2011. Prin urmare, cele 30 de puncte nu se vor acorda pentru acest criteriu.

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 afectării acuității vizuale determinate de edem macular diabetic (EMD)*”, întrunește punctajul de **includere 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 afectării acuității vizuale determinate de edem macular diabetic (EMD)*”.

Referințe bibliografice:

1. RCP XIMLUCI (*Ximluci, INN-ranibizumab (europa.eu)*)
2. AVIS HAS ([1\(has-sante.fr\)](http://1(has-sante.fr)))
3. NICE GUIDANCE (*Ranibizumab for treating diabetic macular oedema (nice.org.uk)*)
4. SMC ADVICE (*In Confidence (scottishmedicines.org.uk)*)
5. EPAR EMA XIMLUCI (*Ximluci - INN-ranibizumab (europa.eu)*)
6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554384/>
7. (*Microsoft Word - DMO" Stellungnahme Version Langversion konsentiert 2019 final*) (retinologie.org)
8. <https://www.dog.org/wp-content/uploads/2022/12/Ergaenzende-Stellungnahme-zu-den-IVOM-Medikamenten-zur-Therapie-des-diabetischen-Makulaoedems-mit-fovealer-Beteiligung final-01122-neu.pdf>

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu