MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: BROLUCIZUMABUM

INDICAȚIE: *tratamentul degenerescenței maculare legată de vârstă (DMLV), forma neovasculară (umedă)*

Data depunerii dosarului	**16.12.2020**
Numărul dosarului	**20263**

Punctaj: 65 de puncte

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

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: nouă
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

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

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 1165/2020 cu ultima completare din data de 09.07.2021

Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	**3.200,52 lei**
Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	**3.200,52 lei**

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Beovu 120 mg/ml soluție injectabilă în seringă preumplută

Indicaţie terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Beovu este indicat la adulţi pentru tratamentul degenerescenței maculare legată de vârstă (DMLV), forma neovasculară (umedă).	Doza recomandată este de brolucizumab 6 mg (0,05 ml soluție), administrată ca injecţie intravitreană, la interval de 4 săptămâni (lunar) pentru primele 3 doze. Ulterior, medicul poate personaliza intervalele de tratament în funcție de activitatea bolii, evaluată după acuitatea vizuală și/sau parametrii anatomici. Se recomandă să se efectueze o evaluare a activității bolii la 16 săptămâni (4 luni) de la începerea tratamentului. 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). Mai departe, medicul poate stabili în mod individual intervalele de tratament în funcţie de evoluţia bolii. Dacă parametrii vizuali şi anatomici indică faptul că pacientul nu are beneficii în urma tratamentului continuu, administrarea Beovu trebuie întreruptă.	Durata medie a tratamentului nu este menționată.

Alte informații din RCP Beovu 120 mg/ml soluție injectabilă în seringă preumplută

Grupe speciale de pacienţi
Vârstnici: *Nu este necesară ajustarea schemei terapeutice la pacienții cu vârsta de 65 ani sau peste această vârstă.*
Insuficienţă renală: *Nu este necesară ajustarea schemei terapeutice la pacienții cu insuficiență renală.*
Insuficienţă hepatică: *Brolucizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică. Nu este necesară ajustarea schemei terapeutice la pacienții cu insuficiență hepatică.*
Copii şi adolescenţi: *Siguranţa şi eficacitatea brolucizumab la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.*

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. HAS: Conform raportului de evaluare a medicamentului Beovu publicat pe site-ul autorității de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Franța, publicat la data de 18.12.2020, beneficiul terapeutic aferent administrării de brolucizumab este **insuficient** pentru a justifica rambursarea prin sistemul asigurărilor de sănătate din Franța. Terapia cu brolucizumab, la data redactării raportului tehnic francez, era rambursată în 2 țări europene: Olanda și Germania, iar în alte țări precum Marea Britanie, Belgia, Spania sau Italia, evaluarea acestei tehnologii medicale era în desfășurare.

Dintre medicamentele care vizau aceeași patologie, experții francezi au validat drept comparatori pentru brolucizumab 3 dintre ele: ranibizumab, aflibercept și bevacizumab. Deși bevacizumabul nu avea autorizație de punere pe piață în Franța pentru tratarea degenerescenței maculare legate de vârstă, forma neovasculară, totuși medicamentul era prescris de către medicii francezi pentru indicația amintită, datorită faptului că agenția de reglementare în domeniul medicamentului din Franța stabilise în prealabil utilizarea temporară a bevacizumabului pentru tratarea afecțiunii oculare menționate. Numai în condițiile în care în opinia medicului prescriptor administrarea de bevacizumab era cosiderată esențială pentru îmbunătățirea sau stabilizarea stării clinice a pacientului, această terapie era decontată prin sistemul de sănătate francez.

Cu privire la stabilirea beneficiului terapeutic aferent brolucizumabului, dovezile analizate de către experții francezi au provenit din studiile clinice HAWK și HARRIER.

Cu toate că aceste dovezi au arătat non-inferioritatea brolucizumabului în comparație cu afliberceptul în ceea ce privește variația medie a celei mai bune acuități vizuale (marja de non-inferioritate de -4 litere) precum și superioritatea terapiei evaluate asupra obiectivelor secundare ierarhice (grosimea retinei centrale, prezența fluidelor intra și/sau subretiniene și activitatea bolii evaluată de investigator), profilul de siguranță aferent brolucizumabului marcat de o frecvență mai mare a evenimentelor adverse oculare grave comparativ cu aflibercept (3,4% față de 1,5%) dar și existența unui risc suplimentar de vasculită retiniană și/sau ocluzii vasculare retiniene, evenimente adverse grave care se asociază cu pierderea severă a acuității vizuale (aceste evenimente adverse nefiind raportate ca reprezentând o caracteristică a clasei medicamentelor anti-VEGF autorizate), au determinat membrii Comitetului pentru Transparență să adopte o decizie nefavorabilă rambursării terapiei cu Beovu.

2.2. NICE: Publicat în data de 3 februarie 2021, raportul de evaluare a medicamentului Beovu prezintă condițiile de rambursare a terapiei cu brolucizumab. Ochiul bolnavului la care se aplică acest tratament trebuie să prezinte:

- acuitatea vizuală cel mai bine corectată situată între valorile 6/12 și 6/96;
- absența deteriorărilor structurale permanente ale foveei centrale;
- dimensiunea leziunii mai mică sau egală cu 12 zone de disc în cea mai mare dimensiune liniară și
- progresia recentă a afecțiunii (de exemplu, creșterea vaselor de sânge la angiografie cu fluoresceină sau modificări recente ale acuității vizuale).

Continuarea terapiei cu brolucizumab în regim rambursat se recomandă numai pentru pacienții care mențin un răspuns adecvat la terapie. Printre criteriile de întrerupere a tratamentului se numără deteriorarea persistentă a acuității vizuale și identificarea modificărilor anatomice ale retinei care ar indica un răspuns inadecvat la terapie.

Deoarece administrarea de brolucizumab s-a dovedit a prezenta costuri similare dar și beneficii pentru sănătate raportat la terapiile cu aflibercept sau ranibizumab deja rambursate pentru tratarea aceleiași afecțiuni, Beovu este recomandat ca opțiune pentru tratarea adulților cu degenerescență macular legată de vârstă.

Bevacizumab, în opinia experților institutului din Marea Britanie, nu poate fi privit ca un comparator pentru medicamentul evaluat. La momentul redactării raportului tehnic pentru Beovu, standardul de tratament pentru degenerescența maculară legată de vârstă, forma neovasculară rambursat prin NHS (sistemul de sănătate din Marea Britanie) era reprezentat de 2 medicamente: aflibercept și ranibizumab. Acestea au fost considerate comparatori adecvați pentru brolucizumab.

Dovezile de eficacitate și siguranță aferente terapiei cu Beovu analizate de către evaluatorii din Marea Britanie au provenit din studiile clinice HAWK și HARRIER. Rezultatele acestor studii considerate robuste de către experții evaluatori au evidențiat non-inferioritatea brolucizumabului comparativ cu terapia cu aflibercept.

Meta-analiza de rețea prezentată de către aplicant pentru determinarea estimativă a eficacității relative a brolucizumabului comparativ cu ranibizumabul și afliberceptul, evaluată în funcție de 6 obiective, a relevat că treatmentul cu brolucizumab (6 mg) administrat la 8 sau 12 săptămâni este similar dpdv al eficicacității cu terapia cu aflibercept (2 mg) sau ranibizumab (0.5 mg) administrate la fiecare 4, 8 și 12 săptămâni, în funcție de evoluția bolii).

Profilul de sigutranță aferent terapiei cu brolucizumab a fost considerat similar cu cel al terapiei cu aflibercept sau cu ranibizumab. Aplicantul a explicat că numărul evenimentelor adverse oculare și non-oculare este echilibrat între grupurile de tratament cu brolucizumab și aflibercept conform rezultatelor provenite din studiile HAWK și HARRIER. De asemenea, dovezile indirecte prezentate de aplicant (rezultatele meta-analizei de rețea) au susținut similaritatea dintre profilului de siguranță a medicamentului evaluat și profilul de siguranță asociat celorlalte 2 terapii rambursate. Referitor la informațiile semnalate în RCP Beovu privind existența riscului de vasculită retiniană și

ocluzie vasculară retiniană, s-a considerat de către experții evaluatori ai institutului britanic că aceste evenimente adverse survin rar și cel mai probabil nu determină un impact semnificativ asupra sănătății, comparativ cu terapiile considerate comparator. Comitetul de evaluatori a concluzionat că evenimentele adverse aferente administrării de brolucizumab sunt susceptibile de a fi similare cu cele determinate de administrarea de aflibercept sau ranibizumab.

Pentru calculul costurilor tratamentelor au fost luate în considerare următoarele ipoteze privind terapiile compensate: numărul injecțiilor administrate în anii 1 și 2 să fie similar între cele 2 tratamente, fiind stabilit pe baza estimărilor regimului TREX, iar numărul de injecții care urmau să fie administrate în anul 3 și pentru următorii ani să fie echivalent pentru toate tratamentele, conform estimărilor prezentate în evaluarea afliberceptului de către NICE. Aceste ipoteze coroborate cu reducerile comerciale confidențiale aplicate pentru toate tratamentele au determinat un cost total pentru terapia cu brolucizumab similar sau mai mic decât cel aferent terapiei cu aflibercept sau ranibizumab (rezultatele exacte au fost considerate confidențiale și nu au fost raportate în documentul publicat).

2.3. SMC - Raportul de evaluare a medicamentului Beovu datat 07 august 2020 și publicat pe site-ul autorității de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Scoția în data de 7 deptembrie 2020 menționează că medicamentul brolucizumab **este rambursat fără restricții** față de RCP Beovu. Medicamentele considerate comparator pentru brolucuzumab au fost: aflibercept și ranibizumab. Dovezile prezentate de către aplicant au fost directe (studiile HAWK și HARRIER) și indirecte (meta-analiza de rețea care a inclus și studiile HAWK și HARRIER).

2.4. IQWIG - Raportul publicat pe site-ul instituţiei care realizează evaluarea tehnologiilor medicale în Germania, respectiv Institut fur Qualitat und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, datat 28 iulie 2020, menționează că **nu există niciun beneficiu terapeutic adițional** aferent terapiei cu brolucizumab față de terapiile cu ranibizumab sau cu aflibercept.

Referitor la studiile HAWK (RTH258-C001) și HARRIER (RTH258-C002) în care terapia cu brolucizumab a fost comparată cu aflibercept, experții germani au apreciat că administrarea de aflibercept în acest studii, nu a fost în acord cu prevederile din RCP Eylea privind administrarea acestui medicament. În studiile amintite, după inițierea tratamentului cu 3 injecții lunare de aflibercept, medicamentul a fost administrat la 8 intervale săptămânale. Individualizarea intervalului de tratament pe baza constatărilor funcționale și/sau morfologice, așa cum este specificat în RCP EYLEA, a fost ignorată în aceste studii.

Examinând toate dovezile prezentate de către aplicant, experții germani au concluzionat că nu au fost găsite studii relevante pentru evaluarea beneficiilor aferente terapiei cu brolucizumab. Majoritatea studiilor efectuate de companie nu au reușit să pună în aplicare administrarea de ranibizumab sau aflibercept în acord cu posologia recomandată în rezumatul caracteristicilor acestor produse.

În raport se precizează că decizia privind existența unui beneficiu adițional terapiei cu Beovu este luată de către Comitetul Federal Comun German.

2.5. G-BA - Pe site-ul Comitetul Federal Comun German este publicat raportul de evaluare a medicamentului brolucizumab, datat 3 septembrie 2020. Decizia de rambursare are valabilitate limitată până la data de 1 noiembrie 2023. Referitor la existența unui beneficiu adițional aferent terapiei cu brolucizumab, comparativ cu ranibizumab sau aflibercept, experții germani au concluzionat că acesta **nu a fost dovedit**.

3. STATUTUL DE COMPENSARE A DCI BROLUCIZUMABUM ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE ŞI MAREA BRITANIE

Conform documentației depuse de către solicitant, medicamentul cu DCI Brolucizumabum este rambursat în **8** state membre UE, cu un nivel de rambursare de 100%. Acestea sunt: Germania, Cehia, Olanda, Austria, Italia, Slovenia, Portugalia si Marea Britanie.

3.1. EVALUAREA EUNETHTA A DCI BROLUCIZUMABUM PE INDICAŢIA DEPUSĂ

Pe site-ul EUnetHTA este publicat raportul de evaluare a medicamentului Brolucizumab cu indicația *,,tratamentul degenerescenței maculare legată de vârstă, forma neovasculară (umedă),,.* Raportul datat 12.03.2020 și notat versiunea 1, a fost finalizat de către experții Agenției Medicamentului din Finlanda (FIMEA), în colaborare cu experții Agenției Medicamentului și a Produselor Sanitare din Spania (AEMPS) și cu experții Unității Andaluziene de Evaluare a Tehnologiilor Medicale din Spania (AETSA). În calitate de referenți la acest raport au participat specialiști din cadrul:

- Agenției Naționale de Sănătate din Franța (HAS),
- Agenției de Evaluare a Tehnologiilor Medicale și de Reglementare a Tarifului din Polonia (AOTMiT),
- regiunii Emilia-Romagna (RER) din Italia
- Asociației Instituțiilor de Asigurări Sociale Austriece (DVSV) din Austria.

În calitate de observatori, au fost desemnați reprezentanți ai departamentului de evaluare a tehnologiilor medicale din Ucraina.

Raportul publicat reprezintă finalitatea proiectului PTJA09.

Medicamentul evaluat este un fragment monocatenar al regiunii variabile de anticorp monoclonal recombinant umanizat, care acționează ca inhibitor al factorului de creștere endotelial vascular A (VEGF-A), prin împiedicarea legării VEGF-A la receptorii săi, VEGFR-1 și VEGFR-2. VEGF a fost identificat drept ca o caracteristică

patogenă majoră în dezvoltarea formei neovasculare a DMLV. Nivelele anormal crescute ale factorului de creștere endotelial vascular la nivel ocular sunt asociate cu apariția neovascularizației la nivel macular, care se prezintă sub forma unor neovase coroidiene cu originea în coriocapilarele care cresc prin defecte în membrana Bruch, sau sub forma unei proliferări angiomatoase retiniene. Modificările de la nivel macular expresia formei neovasculare a degenerescenței maculare legate de vârstă (DMLV) sunt evidențiate prin angiofluorografie.

DMLV este o afecțiune cronică progresivă degenerativă a maculei cu scăderea vederii centrale care rezultă în urma anomaliilor apărute la nivel de fotoreceptori, pigment epitelial retinian, membrană Bruch și coriocapilare. De obicei boala debutează cu o formă uscată care ulterior progresează spre forma de atrofie în hartă geografică sau spre forma DMLV umedă, pe măsură ce apare neovascularizația. La nivelul maculei apar exudate lipidice, hemoragii sub- și intraretiniene și acumulări de lichid sub- și intraretinian, rezultând în stadiile finale fibroza disciformă subretiniană.

DMLV reprezintă prima cauza a scăderii acuității vizuale în rândul persoanelor în vârsta din țările dezvoltate. Netratată, DMLV poate conduce la pierderea rapidă, ireversibilă a vederii. Forma neovasculară (umedă) a DMLV este principala cauză a pierderii severe a vederii și a orbirii în rândul persoanelor cu vârste > 65 de ani din Europa, America de Nord, Australia și Asia. Estimările prevalenței sugerează că forma neovasculară a DMLV afectează aproximativ 1,7 milioane de persoane din Europa. Incidența estimată a DMLV tardivă în Europa în anul 2013 a fost cuprinsă între 2,9 și 3,7 la 1000 de persoane-ani.

Scopul terapiilor destinate degenerescenței maculare legate de vârstă, forma neovasculară este de a rezolva acumularea de lichid retinian și ulterior, de a recupera și/sau păstra funcția vizuală, în timp ce progresia bolii este încetinită. Detectarea precoce a debutului bolii, intervenția terapeutică promptă și urmărirea continuă pentru a detecta acumularea de lichide sunt critice, deoarece pierderea vederii devine ireversibilă cu diagnosticul și tratamentul întârziat.

Identificarea VEGF drept un factor principal în dezvoltarea formei neovasculare a DMLV, a poziționat terapiile anti-VEGF ca standard de îngrijire pentru majoritatea pacienților. Terapiile mai vechi, cum ar fi terapia cu fotocoagulare cu laser și terapia fotodinamică cu verteporfin (PDT), rămân ca opțiuni terapeutice pentru pacienții selectați la care inhibarea VEGF nu este recomandată.

Două opțiuni de tratament anti-VEGF autorizate de către Agenția Europeană a Medicamentului pentru forma neovasculară a degenerescenței legate de vârstă sunt disponibile în prezent în Europa: aflibercept (Eylea®) și ranibizumab (Lucentis®). Un al treilea produs anti-VEGF, bevacizumab (Avastin®), este frecvent utilizat pentru tratarea formei neovasculare a degenerescenței legate de vârstă, dar această indicație terapeutică nu a fost aprobată de către Agenția Europeană a Medicamentului și prin urmare nu este reflectată în rezumatul caracteristicilor produsului Avastin.

În prezent, ranibizumab este considerat standardul de referință în ghidurile Societății Europene a Specialiștilor Oftalmologi pentru tratamentul degenerescenței maculare legată de vârstă, forma neovasculară.

Evaluarea eficacității și a profilului de siguranță aferent terapiei cu DCI Brolucizumabum s-a efectuat în principal pe baza rezultatelor provenite din 2 studii clinice: HAWK (NCT02307682) și HARRIER (NCT02434328). Aceste studii sunt singurele dovezi de comparație directă între 2 tratamente care vizează același segment populațional, pe care aplicantul le-a depus în dosarul medicamentului pentru a fi analizate.

Detalii succinte privind studiile analizate de către grupul de experții evaluatori eunetHTA sunt prezentate în tabelele următoare.

Tabel nr. 1 Caracteristicile studiilor clinice cu protocol HAWK, respectiv HARRIER

Studiu	Design-ul studiului	Populația de pacienți	Brolucizumab (pacienți randomizați)	Aflibercept (pacienți randomizați)	Durata studiului	Obiectivul principal
HAWK	Studiu randomizat, dublu-orb, multicentric, cu trei brațe, fază III (212 de centre de studiu din 11 țări)	• pacienți fără tratament • vârsta ≥ 50 de ani; • leziuni active de neovascularizație coroidală secundare DMLV care afectează subcâmpul central în ochiul studiat; • lichid intraretinian și/sau lichid subretinian care afectează subcâmpul central al ochiului de studiu; • acuitate vizuală cu cea mai bună corecție între 78 și 23 de litere, inclusiv, la ochiul de studiu la momentul inițial rezultate ca urmare a utilizării testării ETDRS	Grup 1: 3 mg (N=360) Grup 2: 6 mg (N=361)	Grup 3: 2 mg (N=361)	96 de săptămâni	Modificarea acuității vizuale cu cea mai bună corecție începând de la includerea în studiu până la 48 de săptâmâni
HARRIER	Studiu randomizat, dublu-orb, multicentric, cu două brațe, studiu de fază III (147 de centre de studiu din 29 de țări)		6 mg (N=372)	2mg (N=371)	96 de săptămâni	

Source: European Medicines Agency public assessment report, submission dossier

Următoarele obiective au fost evaluate de către grupul de experți internaționali în studiile clinice HAWK și HARRIER:

- modificarea acuității vizuale cu cea mai bună corecție începând de la includerea în studiu până în săptămâna 48, respectiv până în săptămâna 96
- proporția pacienților care au menținut până la săptămâna 48 dozarea de brolucizumab, respectiv de o administrare la 12 săptămâni;
- frecvența tratamentului (numărul de injecții intravitreene administrate pe fiecare braț de tratament)
- parametrii anatomici de activitate a bolii;

- funcția vizuală - afectarea calității vieții, apreciată prin utilizarea NEI VFQ-25;
- siguranța și tolerabilitatea brolucizumabului comparativ cu aflibercept.

Parametrii anatomici ai activității bolii au fost reprezentați de:

- grosimea subcâmpului central
- aria de neovascularizație coroidală
- lichidul subretinian
- lichidul intraretinian/ chistul intraretinian
- lichidul de la nivelul epiteliului pigmentar subretinian
- grosimea retiniană neurosenzorială.

Tabel nr. 2: Caracteristicile intervențiilor și comparatorul utilizat în studiile HAWK și HARRIER

Studiu clinic	Brolucizumab	Aflibercept	Intervenții terapeutice
HAWK (NCT02307682)	Grup 1: 3 mg Grup 2: 6 mg	Grup 3: 2 mg	**Încărcare:** injecții lunare pentru primele 3 luni (ziua 0, săptămâna 4 și săptămâna 8) în toate grupurile **Întreținere:** o injecție administrată la 8 săptămâni pe brațul cu aflibercept. Pe ambele brațe cu brolucizumab, frecvența de dozare a fost fie o injecție administrată la 8 săptămâni, fie o injecție administrată la 12 săptămâni, în funcție de activitatea bolii pacientului. Ajustarea dozei de brolucizumab prin administrarea la intervale de 8 săptămâni determină fixarea acestui interval de dozare până la sfârșitul studiului pentru pacientul respectiv (săptămâna 96 / ieșire).
HARRIER (NCT02434328)	6 mg	2 mg	**Încărcare:** injecții lunare pentru primele 3 luni (ziua 0, săptămâna 4 și săptămâna 8) în toate grupurile **Întreținere:** o injecție administrată la 8 săptămâni pe brațul cu aflibercept. Pe brațul cu brolucizumab, frecvența de dozare a fost fie o injecție administrată la 8 săptămâni, fie o injecție administrată la 12 săptămâni în funcție de activitatea bolii pacientului. Odată ce doza a fost ajustată la 8 săptămâni, intervalul de dozare rămâne fixat până la sfârșitul studiului (săptămâna 96 / ieșire).

Tabel nr. 3 Criteriile de evaluare a activității bolii utilizate în studiile HAWK și HARRIER

Săptămânile din studii	Criteriile de evaluare a activității bolii
Săptămâna 16	Scăderea acuității vizuale cu cea mai bună corecție ≥ 5 litere comparativ cu valorile inițiale Scăderea acuității vizuale cu cea mai bună corecție ≥ 3 litere și creșterea grosimii subcâmpului central ≥75 µm comparativ cu valorile din săptămâna 12 Scăderea acuității vizuale cu cea mai bună corecție ≥ 5 litere datorită formei umede a DMLV comparativ cu valorile din săptămâna

	12 Apariția de novo sau creșterea lichidului intraretinian/chistului intraretinian comparativ cu modificările din săptămâna 12
Săptămânile 20, 28, 32, 40 și 44	Scăderea acuității vizuale cu cea mai bună corecție ≥ 5 litere datorită formei umede a DMLV comparativ cu valorile din săptămâna 12
Săptămânile 52, 56, 64, 68, 76, 80, 88 și 92	Scăderea acuității vizuale cu cea mai bună corecție ≥ 5 litere datorită formei umede a DMLV comparativ cu valorile din săptămâna 48

Source: Submission dossier

Ambele studii au avut un design asemănător, cu următoarele diferențe:

- dozarea brolucizumab (pe lângă brolucizumab 6 mg, în studiul HAWK a fost administrată și o doză de brolucizumab de 3 mg);
- numărul de vizite programate pentru evaluarea activității bolii;
- ajustările potențiale ale intervalului de dozare (din săptămâna 20, vizitele pentru evaluarea activității bolii au fost efectuate la fiecare 12 săptămâni în ambele studii; în studiul HARRIER, vizitele suplimentare pentru evaluarea activității bolii au apărut în săptămânile 28, 40, 52, 64, 76 și 88).

Tabel nr. 4 Repartizarea pacienților în studiile HAWK și HARRIER

	Studiul Hawk		Studiul HARRIER	
Medicamentele administrate în studii	**Brolucizumab 6mg**	**Aflibercept 2mg**	**Brolucizumab 6mg**	**Aflibercept 2mg**
Numărul pacienților randomizați	361	361	372	371
Pacienți cu set complet de analize	360 (99.7%)	360 (99.7%)	370 (99.5%)	369 (99.5%)
Populație per protocol	328 (90.9%)	312 (86.4%	351 (94.4%)	341 (91.9%)
Pacienți care au finalizat săptămâna 48	333 (92.2%)	327 (90.6%)	354 (95.2%)	352 (94.9%)
Pacienți care au finalizat săptămâna 96	304 (84.2%)	297 (82.3%)	342 (91.9%)	329 (88.7%)
Pacienți la care a fost raportată cel puțin o deviere de protocol	46 (12.7%)	52 (14.4%)	43 (11.6%)	43 (11.6%)

Source: European Medicines Agency public assessment report

Tabel nr. 5 Riscul de eroare aferent studiilor HAWK și HARRIER

Studiu	HAWK	HARRIER
Generare succesivă în mod aleator (detectare eroare)	Risc scăzut	Risc scăzut
Alocare în regim dublu-orb (detectare eroare)	Risc scăzut	Risc scăzut
Implicarea în studiu în regim orb a pacienților și personalului (detectare eroare)	Risc scăzut	Risc scăzut
Evaluarea obiectivelor în regim orb prin utilizarea autoevaluării, ca de ex. evaluarea	Risc scăzut	Risc scăzut

durerii sau evaluarea funcțională și globală (detectare eroare)		
Evaluarea obiectivelor în regim orb de către investigator (detectare eroare)	Risc scăzut	Risc scăzut
Date atribuite obiectivelor incomplete (detectare eroare)	Risc scăzut	Risc scăzut
Raportare selectivă (detectare eroare)	Risc scăzut	Risc scăzut
Alte surse potențiale de eroare	Risc scăzut	Risc scăzut
Riscul de eroare asociat studiului	Risc scăzut	Risc scăzut

Tabel nr. 6 Riscul bias în funcție de obiectivele studiilor HAWK și HARRIER

Studiu	Evaluarea obiectivelor în regim orb (detectare bias)	Principiul populației aflate în intenție de tratament implementat în mod corespunzător	Raportarea selectivă a rezultatelor este puțin probabilă	Alte surse potențiale de eroare	Riscul de eroare
Modificarea acuității vizuale cu cea mai bună corecție începând de la includerea în studiu - până în săptămâna 48, respectiv 96					
HAWK	Risc scăzut	Risc scăzut	Risc scăzut	Risc scăzut	Risc scăzut
HARRIER	Risc scăzut	Risc scăzut	Risc scăzut	Risc scăzut	Risc scăzut
Proporția pacienților care au menținut până la săptămâna 48 dozarea de brolucizumab, respectiv de o administrare la 12 săptămâni					
HAWK	Risc scăzut	Risc scăzut	Risc scăzut	Risc scăzut	Risc scăzut
HARRIER	Risc scăzut	Risc scăzut	Risc scăzut	Risc scăzut	Risc scăzut
Parametrii anatomici corespunzători activității bolii					
HAWK	Risc scăzut	Risc scăzut	Risc scăzut	Risc scăzut	Risc scăzut
HARRIER	Risc scăzut	Risc scăzut	Risc scăzut	Risc scăzut	Risc scăzut
Funcția vizuală - afectarea calității vieții, apreciată prin utilizarea NEI VFQ-25					
HAWK	Risc scăzut	Risc care nu a putut fi încadrat	Risc scăzut	Risc scăzut	Risc scăzut/ Risc care nu a putut fi încadrat
HARRIER	Risc scăzut	Risc care nu a putut fi încadrat	Risc scăzut	Risc scăzut	Risc scăzut/ Risc care nu a putut fi încadrat
Impactul asupra calității vieții					
HAWK	-	-	-	-	-
HARRIER	-	-	-	-	-
Profilul de siguranță: Evenimente adverse cauzate de tratament					
HAWK	Risc scăzut	Risc scăzut	Risc scăzut	Risc care nu a putut fi încadrat	Risc scăzut/ Risc care nu a putut fi încadrat
HARRIER	Risc scăzut	Risc scăzut	Risc scăzut	Risc care nu a putut fi încadrat	Risc scăzut/ Risc care nu a putut fi încadrat
Profilul de siguranță: Rata de întrerupere a tratamentului					
HAWK	Risc scăzut	Risc scăzut	Risc scăzut	Risc care nu a putut fi încadrat	Risc scăzut/ Risc care nu a putut fi încadrat
HARRIER	Risc scăzut	Risc scăzut	Risc scăzut	Risc care nu a putut fi încadrat	Risc scăzut/ Risc care nu a putut fi încadrat

NEI VFQ-25= Chestionar de apreciere a funcției vizuale emis de către Institutul Național Oftalmic

Tabel nr. 7. Modificarea acuității vizuale cu cea mai bună corecție începând de la includerea în studiu până în săptămâna 48: sumarul statistic și ANOVA

	Studiul HAWK	Studiul HARRIER

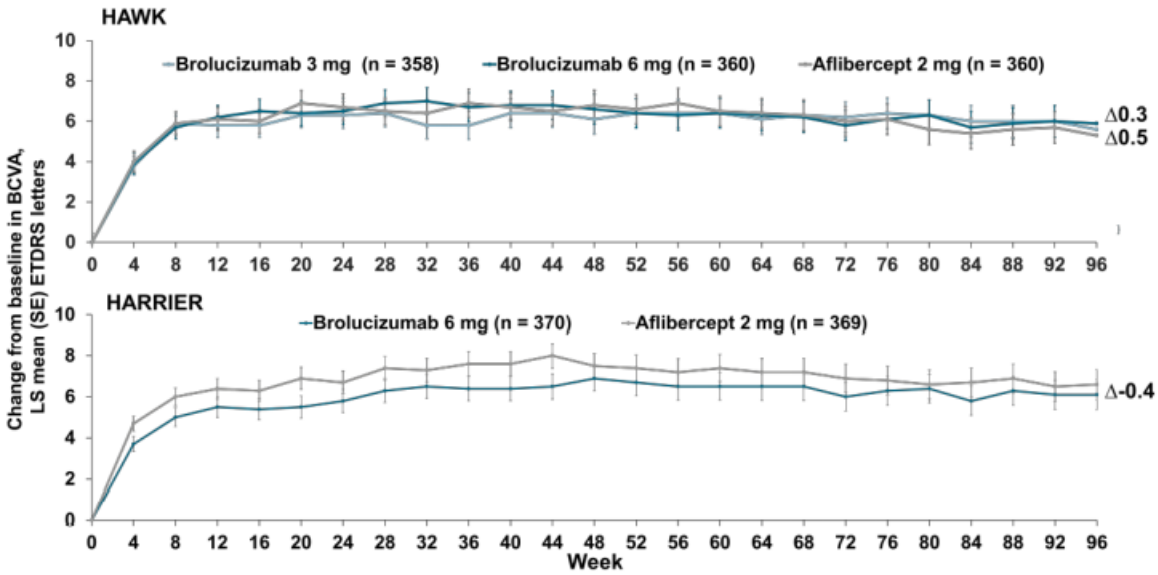
Populația cu set complet de analize	Brolucizumab 6 mg (n=360)	Aflibercept 2 mg (n=360)	Brolucizumab 6 mg (n=370)	Aflibercept 2 mg (n=369)
Modificarea acuității vizuale cu cea mai bună corecție începând de la includerea în studiu - până în săptămâna 48				
Media (deviația standard)	6.4 (14.40)	7.0 (13.16)	6.9 (11.47)	7.6 (12.47)
Mediana	7.5 (–69, 52)	8.0 (–57, 54)	8.0 (–57, 38)	8.0 (–37, 50)
95% CI pentru medie	4.9, 7.9	5.6, 8.3	5.8, 8.1	6.3, 8.9
ANOVA în perechi (brolucizumab 6 mg vs. aflibercept 2 mg)				
Media celor mai mici pătrate = LSM) (eroare standard)	6.6 (0.71)	6.8 (0.71)	6.9 (0.61)	7.6 (0.61)
95% CI pentru LSM	5.2, 8.0	5.4, 8.2	5.7, 8.1	6.4, 8.8
Diferența dintre mediile celor mai mici pătrate = LSMD (eroare standard)	–0.2 (1.00)		–0.7 (0.86)	
95% CI pentru LSMD	–2.1, 1.8	–2.1, 1.8	–2.4, 1.0	–2.4, 1.0
Valoarea p pentru diferența dintre tratamente (2-sided)	0.8695		0.4199	
Valoarea p pentru non-inferioritate (4-letter margin; 1-sided)	<0.0001		0.0001	
Populația per protocol	**Brolucizumab 6 mg (n=328)**	**Aflibercept 2 mg (n=312)**	**Brolucizumab 6 mg (n=351)**	**Aflibercept 2 mg (n=341)**
Modificarea acuității vizuale cu cea mai bună corecție începând de la includerea în studiu -până în săptămâna 48				
Media (deviația standard)	6.6 (14.68)	7.4 (12.71)	7.0 (11.24)	7.8 (12.49)
Mediana	8.0 (–69, 52)	8.0 (–57, 51)	8.0 (–57, 38)	8.0 (–35, 50)
95% CI pentru medie	5.0, 8.2	6.0, 8.8	5.8, 8.2	6.5, 9.1
ANOVA în perechi (brolucizumab 6 mg vs. aflibercept 2 mg)				
Media celor mai mici pătrate = LSM) (eroare standard)	6.9 (0.74)	7.1 (0.76)	7.0 (0.62)	7.8 (0.63)
95% CI pentru LSM	5.4, 8.3	5.7, 8.6	5.8, 8.2	6.6, 9.0
Diferența dintre mediile celor mai mici pătrate = LSMD (eroare standard)	–0.3 (1.06)		–0.8 (0.88)	
95% CI pentru LSMD	–2.4, 1.8		–2.5, 1.0	
Valoarea p pentru diferența dintre tratamente (2-sided)	0.7844		0.3771	
Valoarea p pentru non-inferioritate (4-letter margin; 1-sided)	0.0003		0.0001	

LSM=least squares mean; LSMD=least squares mean difference; ANOVA=analysis of variance; 95% CI=intervalul de confidență de 95%

Rezultatele obținute în privința obiectului secundar reprezentat de modificarea acuității vizuale cu cea mai bună corecție începând de la includerea în studiu până în săptămâna 96 nu au arătat diferențe semnificative între terapia

cu brolucizumab și terapia cu aflibercept. Diferența medie de modificare a fost de 0,5 (95% CI -1,6 până la 2,7) în studiul HAWK și de - 0,4 (95% CI -2,5 până la 1,6) în HARRIER. Aceste rezultate sunt sintetizate în figura următoare.

Figura 1. Media celor mai mici pătrate: Modificarea acuității vizuale cu cea mai bună corecție începând de la includerea în studiu până în săptămâna 96 aferente populației cu set complet de analize



Source: Submission dossier. Abbreviations: SE=standard error; ETDRS= Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; BCVA=best corrected visual acuity;

Rezultatele aferente criteriilor de evaluare secundare corelate cu acuitatea vizuală cu cea mai bună corecție sunt prezentate în tabelul următor.

Tabel nr. 8 Rezultate obținute privind criteriile de evaluare secundare în rândul populației cu set complet de analize

Studiu	HAWK			HARRIER		
Criteriu secundar de evaluare: Acuitatea vizuală cu cea mai bună corecție	**Brolucizumab 6 mg**	**Aflibercept 2 mg**	**LSMD (95% CI) Valoarea p**	**Brolucizumab 6 mg**	**Aflibercept 2 mg**	**LSMD (95% CI) Valoarea p**
Analiza în săptămâna 48						
15 litere câștigate de la începutul studiului/ Acuitatea vizuală cu cea mai bună corecție ≥84 litere în săptămâna 48	33.6	25.4	8.2 (2.2,15.0), p=0.0136	29.3	29.9	–0.6 (–7.1,5.8), p=0.8600
≥15 litere pierdute de la începutul studiului și până în săptămâna 48	6.4	5.5	0.9 (–2.7,4.3), p=0.6198	3.8	4.8	–1.0 (–3.9, 2.2), p=0.5079
Acuitatea vizuală cu cea mai bună corecție ≥73 litere în săptămâna 48	49.5	51.9	–2.4 (–8.6, 3.6), p=0.4442	50.7	50.3	0.4 (–5.4,6.1), p=0.8922
Analiza în săptămâna 96						

15 litere câștigate de la începutul studiului/ Acuitatea vizuală cu cea mai bună corecție ≥84 litere în săptămâna 96	34.2	27.0	7.2 (1.4,13.8), p=0.0313	29.1	31.5	–2.4 (–8.8, 4.1), p=0.4765
≥15 litere pierdute de la începutul studiului și până în săptămâna 96	8.1	7.4	0.7 (–3.6,4.6), p=0.7210	7.1	7.5	–0.4 (–3.8, 3.3), p=0.8377
Acuitatea vizuală cu cea mai bună corecție ≥73 litere în săptămâna 96	48.6	46.3	2.3 (–3.8,9.0), p=0.4820	47.6	–49.6	–2.0 (–8.1 to 4.1), p=0.5295

Source: HAWK clinical study report, HARRIER clinical study report, Khanani et al

Grosimea subcâmpului central al retinei a fost definită ca reprezentând grosimea retinei măsurată de la vârful segmentului apical exterior până la membrana limitativă interioară (HARRIER). Modificarea medie a grosimii subcâmpului central al retinei de la momentul inițial până în săptămâna 48 nu a fost diferită între brolucizumab 6 mg și aflibercept 2 mg (a se vedea tabelul 9).

Tabel nr. 9 Rezultate obținute privind modificarea grosimii subcâmpului central al retinei (µm) de la momentul inițial până în săptămâna 48 pentru ochiul tratat în rândul populației cu set complet de analize

Studiu	HAWK		HARRIER	
Populația cu set complet de analize	**Brolucizumab 6 mg (n=360)**	**Aflibercept 2 mg (n=360)**	**Brolucizumab 6 mg (n=370)**	**Aflibercept 2 mg (n=369)**
Media modificării (deviație standard)	–66.6 (98.72)	–64.5 (92.74)	–56.2 (100.12)	–42.9 (92.89)
Eroare standard	5.20	4.89	5.20 4.84	4.84
Mediana modificării (grad)	–38.0 (–681 la 159)	–33.5 (–485 la 91)	-21.5 (-552, 99)	–16.0 (–434 la 344)
95% CI pentru medie	(–76.8 to –56.3)	(–74.1 to –54.9)	(-66.4, -46.0)	(–52.4 to –33.3)
ANOVA în perechi (brolucizumab 6 mg vs. aflibercept 2 mg)				
Media celor mai mici pătrate=LSM (eroare standard)	–65.8 (4.18)	–65.3 (4.18)	–53.0 (3.79)	–46.0 (3.79)
95% CI pentru LSM	(–74.0 to –57.6)	(–73.5 to –57.1)	(–60.4 to –45.6)	(–53.5 to –38.6)
Diferența dintre mediile celor mai mici pătrate (eroare standard)	–0.5 (5.92)	-	–7.0 (5.36)	-
95% CI aferentă diferenței dintre terapii	(–12.1 to 11.1)	-	(–17.5 to 3.6)	-
Valoarea p aferentă diferenței dintre terapii (2-sided)	0.9318	-	0.1945	-

Abbreviations: ANOVA=analysis of variance; CI=confidence interval; CSFTns=central subfield thickness of the neurosensory retina; FAS=full analysis set; LOCF=last observation carried forward; LSM=least squares mean; SD=standard deviation;

În general, reducerea grosimii subcâmpului retinei centrale observată la sfârșitul primului an de tratament a fost menținută până în săptămâna 96 (Figura 2) în ambele studii și pentru ambele tratamente.

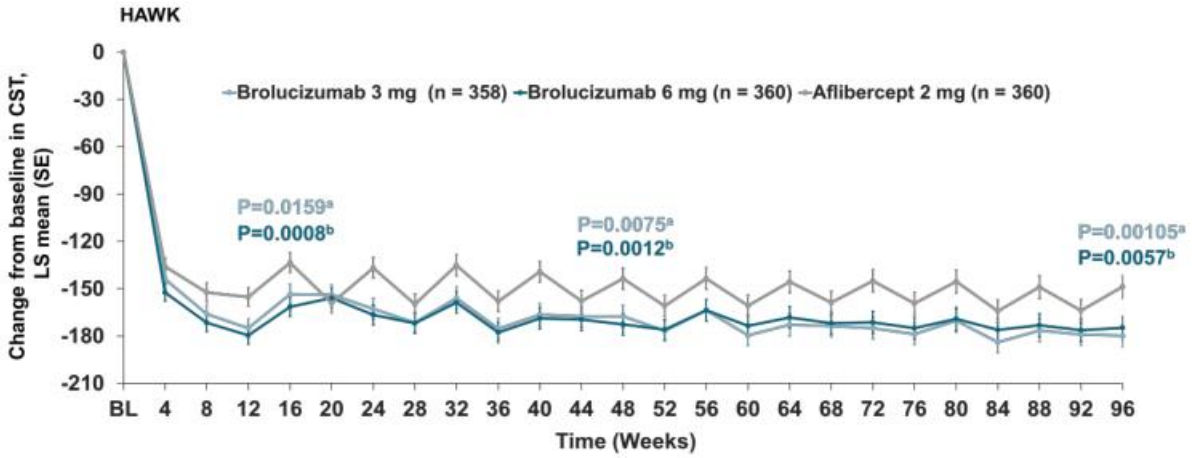
Un alt parametru evaluat a fost grosimea subcâmpului central (CSFTtot), definită ca fiind grosimea retiniană medie a zonei circulare cu un diametru de 1 milimetru în jurul centrului foveal. În săptămâna 96, modificările

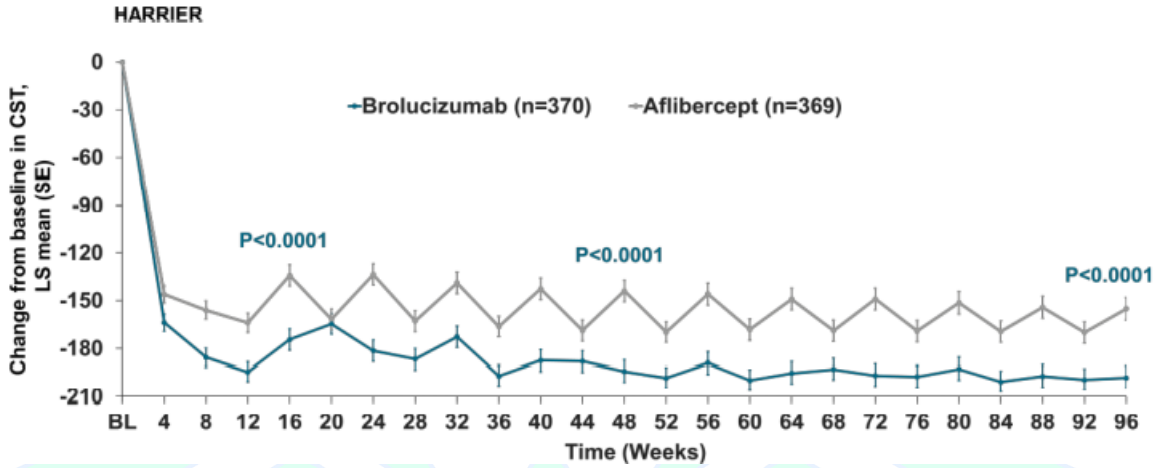
absolute ale CSFTtot față de valoarea inițială au fost de -175 µm pe brațul cu brolucizumab 6 mg față de –149 µm pe brațul cu aflibercept 2 mg în studiul HAWK și respectiv de –198 µm față de –155 µm în studiul HARRIER,. Diferențele absolute la sfârșitul săptămânii 96 au fost de 26 µm în studiul HAWK și de 43 µm în studiul HARRIER. A fost evidențiată o diferență semnificativă statistic între grupuri la săptămânile 16, 48 și 96 în privința valorilor obținute pentru CSFTtot, conform tabelului următor și figurii următoare.

Tabel nr.10 Diferența mediei celor mai mici pătrate in ceea ce privește CSFTtot (µm) de la valoarea inițială până la săptămâna 48 și 96 pentru ochiul evaluat în studiile HAWK și HARRIER în rândul populației cu set complet de analize

Studiul	**HAWK**		**HARRIER**	
Populația cu set complet de analize	**Brolucizumab 6mg (n=360)**	**Aflibercept 2mg (n=380)**	**Brolucizumab 6mg (n=370)**	**Aflibercept 2mg (n=369)**
Săptămâna 48				
Media celor mai mici pătrate	–172.8	–143.7	–193.8	–143.9
Diferența mediei celor mai mici pătrate (95%)	-29.0 (-47.6,-10.4))		–49.9 (–68.9 to –30.9)	
Valoarea p aferentă diferenței între tratamente (2 părți)	0.0023		<0.001	
Săptămâna 96				
Media celor mai mici pătrate	–174.8	–148.7	–197.7	–155.1
Diferența mediei celor mai mici pătrate (95%)	–26.0 (–46.2 to –5.9)		–42.6 (–62.0 to –23.3)	
Valoarea p aferentă diferenței între tratamente (2 părți)	Nu a fost raportat		<0.0001	

Figura nr.2 Modificările mediei celor mai mici pătrate pentru CSFTtot (µm) de la valoarea inițială până în săptămâna 96





Rezultatele obținute în studiile HAWK și HARRIER cu privire la impactul terapiilor administrate asupra fluidului intraretinian au evidențiat că nu a existat nicio diferență între numărul de pacienți care prezentau fluid intraretinian la 16 săptămâni și respectiv la 48 de săptămâni.

Tabel nr. 11 Proporția de pacienți cu fluid intraretinian în 16 săptămâni și respectiv în 48 de săptămâni în studiile HAWK și HARRIER pentru populația cu set complet de analize

Studiu	HAWK		HARRIER	
	Brolucizumab 6mg	Aflibercept 2mg	Brolucizumab 6mg	Aflibercept 2mg
Propcentul de pacienți cu fluid intraretinian la 16 săptămâni	20.3	24.7	12.4	12.3
Diferența (95% ÎÎ)	–4.3 (–10.0 to 1.9)		0.1 (–4.5 to 4.4)	
Valoarea p pentru diferența de tratament (2 parți)	0.1430		0.9670	
Propcentul de pacienți cu fluid intraretinian la 48 săptămâni	21,4	22.2	10.8	12.8
Diferența (95% ÎÎ)	–0.8 (–6.4 to 5.5)		–2.0 (–6.2 to 2.2)	
Valoarea p pentru diferența de tratament (2 parți)	0.7791		0.3820	

Figura nr. 3 Procentul de pacienți cu fluid intraretinian la 96 săptămâni în studiul HARRIER

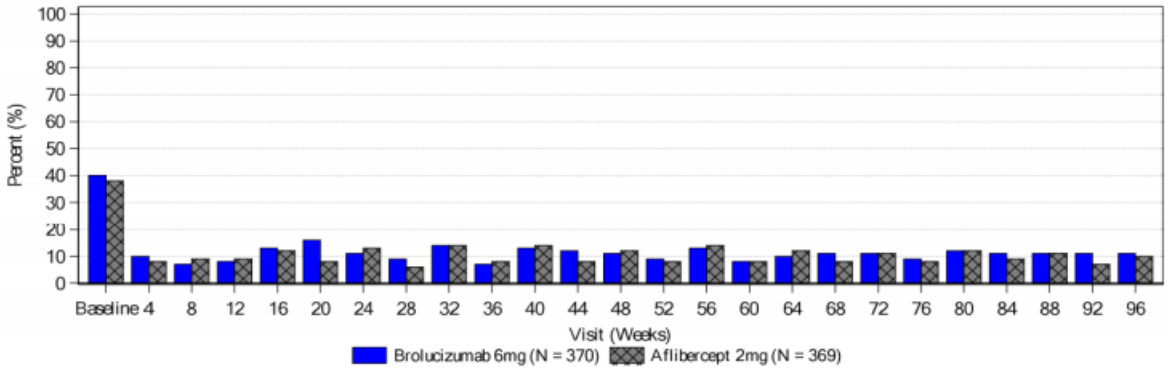
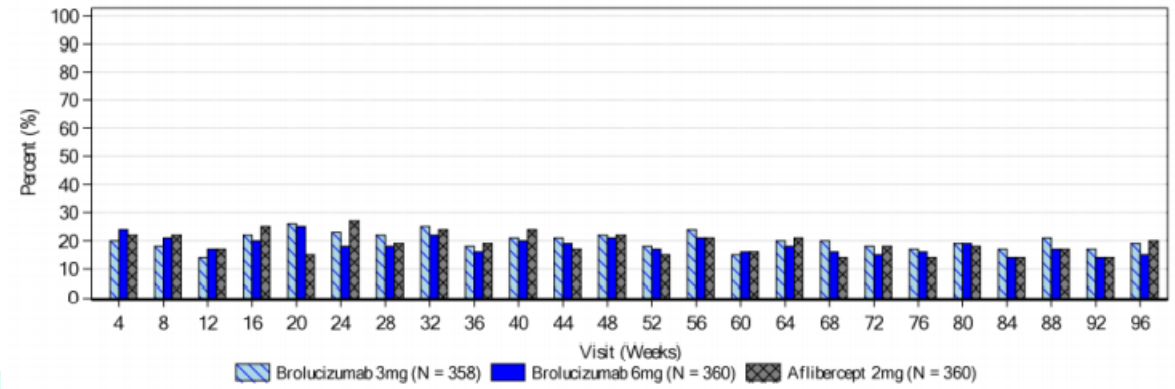


Figura nr. 4 Procentul de pacienți cu fluid intraretinian la 96 săptămâni în studiul HAWK



Procentul de pacienți cu fluid subretinian a fost semnificativ mai mare în grupul tratat cu aflibercept comparativ cu grupul tratat cu brolucizumab la săptămâna 96.

Figura nr. 5 Procentul de pacienți cu fluid subretinian la 96 săptămâni în studiul HARRIER

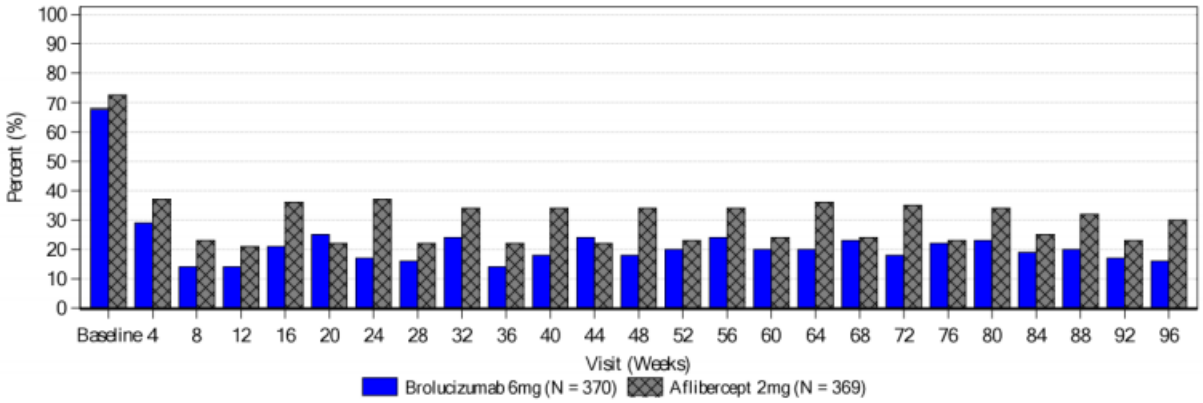
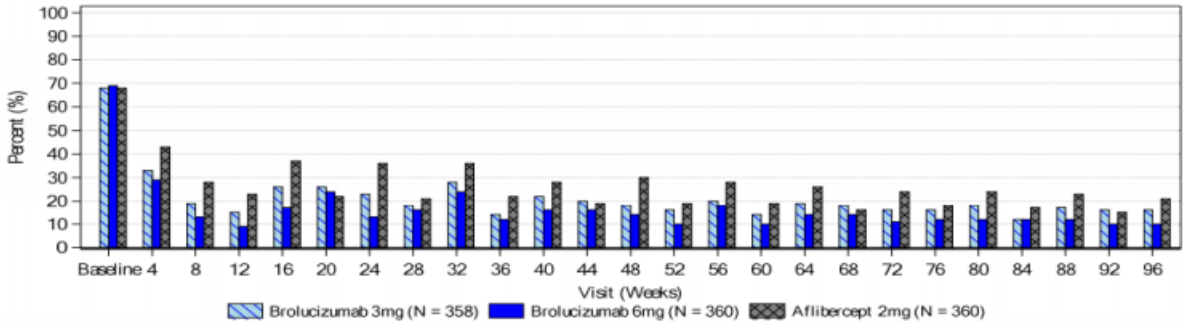


Figura nr. 6 Procentul de pacienți cu fluid subretinian la 96 săptămâni în studiul HAWK

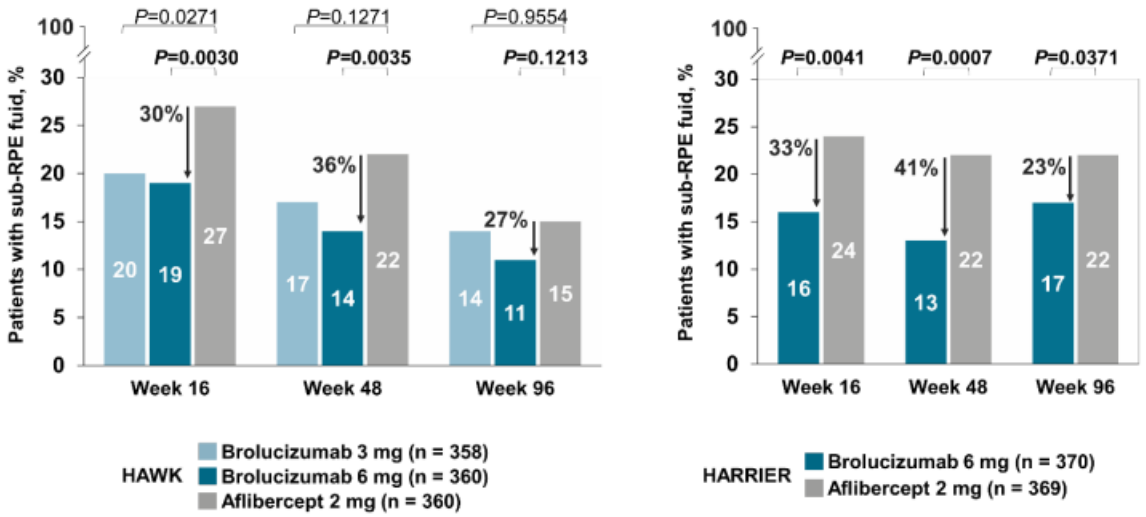


Tabel nr. 12 Proporția de pacienți cu fluid subretinian la 16 săptămâni și respectiv la 48 de săptămâni în studiile HAWK și HARRIER pentru populația cu set complet de analize

Studiu	HAWK		HARRIER	
	Brolucizumab 6mg	Aflibercept 2mg	Brolucizumab 6mg	Aflibercept 2mg
Propcentul de pacienți cu fluid subretinian la 16 săptămâni	17.0	36.6	21.2	35.4
Diferența (95% ÎÎ)	–19.7 (–25.8 to –13.4)		–14.2 (–20.8 to –8.3)	
Valoarea p pentru diferența de tratament (2 parți)	<0.0001		<0.0001	
Propcentul de pacienți cu fluid subretinian la 48 săptămâni	14.4	30.0	17.7	33.6
Diferența (95% ÎÎ)	–15.6 (–21.2 to –9.7)		) –15.9 (–22.4 to –10.4)	
Valoarea p pentru diferența de tratament (2 parți)	<0.0001		<0.0001	

Proporția de participanți care prezentau fluid sub-epiteliul pigmentar retinian în săptămânile 16, 48 și 96 este prezentată în figura următoare. Procentul acestor pacienți a fost mai mic în grupul cu brolucizumab 6 mg, iar comparativ cu aflibercept, diferența a fost statistic semnificativă pentru săptămânile 16 și 48 în studiul HAWK și pentru săptămânile 16, 48 și 96 în studiul HARRIER.

Figura nr. 7 Procentul de pacienți cu fluid sub-epiteliul pigmentar retinian la la săptămânile 16, 48 și 96 în studiile HAWK și HARRIER



Modificarea medie a dimensiunii leziunii de neovascularizație coroidiană de la momentul inițial până în săptămâna 48 a fost de ± 4,0 mm^2 față de ± 3,5 mm^2 în HAWK și de ± 2,3 mm^2 față de ± 2,5 mm^2 în HARRIER. Această diferență între brolucizumab 6 mg și brațele cu aflibercept de 2 mg s-a asociat cu o valoare p de 0,0344 pentru studiul HAWK și de 0,1207 pentru studiul HARRIER. De la momentul inițial până la săptămâna 96, modificarea medie a dimensiunii leziunii de neovascularizație coroidiană a fost de ± 4,1 mm^2 față de ± 3,5 mm^2 în studiul HAWK și de ± 2,5 mm^2 versus ± 2,7 mm^2 în studiul HARRIER. Această diferență între brolucizumab 6 mg și aflibercept 2 mg a asociat o valoare p de 0,0022 în studiul HAWK și de 0,0366 în studiul HARRIER.

Proporția pacienților menținuți pe regimul de administrare la 12 săptămâni până la evaluarea activității bolii în săptămâna 44 pe brațul cu brolucizumab 6 mg a fost de 55,6% (IÎ 95% 50,1% –60,7%) în studiul HAWK și de 51,0% (IÎ 95% 45,6% - 56,1%) în studiul HARRIER. Prin urmare, aproximativ 50% dintre pacienți ar putea rămâne în regim de administrare la 12 săptămâni până în primul an.

Tabel nr. . Modificarea medie a scorurilor compozite VFQ-25 față de valoarea inițială în studiile HAWK și HARRIER (observate la populația cu set complet de analize)

Studiu	HAWK		HARRIER	
Timpul măsurătorii	**Brolucizumab 6mg**	**Aflibercept 2mg**	**Brolucizumab 6mg**	**Aflibercept 2mg**
Săptămâna 24	4.0 (n=341)	3.5 (n=333)	3.9 (n=354)	3.5 (n=355)
Săptămâna 48	4.1 (n=324)	4.5 (n=317)	4.8 (n=347)	3.6 (n=346)
Săptămâna 72	3.9 (n=303)	4.0 (n=298)	5.0 (n=342)	3.2 (n=334)
Săptămâna 96	3.8 (n=301)	2.8 (n=296)	3.8 (n=338)	2.6 (n=329)

În săptămâna 96, numărul pacienților cu cel puțin un un eveniment advers la nivelul ochiului de studiu a fost similar în toate brațele de tratament și mai mare în studiul HAWK (brolucizumab 6 mg: 220 [61,1%]; aflibercept 2 mg: 201 [55,8%]) decât în studiul HARRIER (brolucizumab 6 mg: 174 [47,0%]; aflibercept 2 mg: 176 [47,7%]). Hemoragia conjunctivală și acuitatea vizuală redusă au fost cele mai frecvente evenimente adverse oculare în toate brațele de tratament în ambele studii. Aceste evenimente adverse sunt efecte cunoscute ale medicamentelor anti-VEGF administrate pe calea intravitreană. Majoritatea evenimentelor adverse oculare au prezentat o severitate ușoară sau moderată în studiile HAWK (96,1%) și HARRIER (94,9%).

Evenimentele adverse oculare grave au fost rare. Numărul pacienților cu cel puțin un eveniment advers ocular grav a fost de 12 (3,3%) pe brațul tratat cu brolucizumab 6 mg și respectiv 5 (1,4%) pe brațul tratat cu aflibercept de 2 mg în studiul HAWK; în studiul HARRIER numărul acestor pacienți a fost 13 (3,5%) și respectiv 6 (1,6%). Inflamația intraoculară (endoftalmita, uveita, vitrita și inflamația camerei anterioare) a fost mai frecventă pe brațul cu brolucizumab 6 mg (6 [1,7%] din studiul HAWK și 5 [1,4%] în studiul HARRIER) decât pe brațele cu aflibercept de 2 mg (0 [0%] și respectiv 1 [0,3%]). Evenimentele ocluzive ale arterei retiniene (tromboza arterei retiniene, ocluzia arterei retiniene, embolia arterei retiniene) au fost mai frecvente pe brațul cu brolucizumab 6 mg (1 [0,3%] din studiul HAWK și respectiv de 3 [0,9%] în studiul HARRIER) comparativ cu grupurile tratate cu aflibercept 2 mg (0 [0%] în studiul HAWK și 1 [0,3%] în studiul HARRIER).

Eveniment	Pacienți cu evenimente adverse severe sau semnificative, n (%)			
	HAWK		HARRIER	
	Brolucizumab 6mg (N=360)	**Aflibercept 2mg (N=360)**	**Brolucizumab 6mg (N=3670)**	**Aflibercept 2mg (N=369)**
Deces	8 (2.2)	12 (3.3)	4 (1.1)	7 (1.9)
Evenimente adverse severe	95 (26.4)	114 (31.7)	79 (21.4)	89 (24.1)
Ochiul de studiu	12 (3.3)	5 (1.4)	13 (3.5)	6 (1.6)
Celalalt ochi	4 (1.1)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

Non-ocular	85 (23.6)	110 (30.6)	69 (18.6)	85 (23.0)
Evenimente adverse care au determinat întreruperea permanentă a tratamentului investigat	16 (4.4)	22 (6.1)	20 (5.4)	9 (2.4)
Ochiul de studiu	11 (3.1)	12 (3.3)	13 (3.5)	6 (1.6)
Celalalt ochi	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Non-ocular	5 (1.4)	10 (2.8)	8 (2.2)	3 (0.8)

Concluziile rezultate în urma evaluării au fost următoarele:

- studiile HAWK și HARRIER au demonstrat non-inferioritatea brolucizumabului comparativ cu aflibercept în privința criteriului de evaluare principal reprezentat de media modificărilor acuității vizuale cu cea mai bună corecție. Pentru majoritatea obiectivelor stabilite în aceste studii, riscul de eroare asociat a fost considerat scăzut, însă pentru alte obiective precum funcția vizuală și impactul acesteia asupra calității vieții (apreciat prin chestionarul NEI VFQ-25) sau pentru o parte dintre obiectivele privind siguranța, riscul de eroare nu a putut fi stabilit.
- în privința profilului de siguranță aferent medicamentului brolucizumab, rezultatele studiilor HAWK și HARRIER au evidențiat că prin comparare cu aflibercept, terapia cu brolucizumab se asociază cu o creștere a incidenței inflamației intraoculare și a evenimentelor ocluzive a arterei retiniene. Aceste aspecte semnalate și în raport public european de evaluare emis de către Agenția Europeană a Medicamentului pentru Beovu a condus la recomandarea de monitorizare activă a semnalelor post-marketing.
- studiile analizate prezintă o serie de limitări, conform opiniei grupului de evaluatori. Detalii privind acest aspecte precum și o parte dintre comentariile experților sunt prezentate în cele ce urmează:
    - ✓ atât în studiul HAWK cât și HARRIER a fost necesar ca ochiul destinat tratamentului cu medicamentul de investigație să nu fie tratat în prealabil cu nicio terapie anti-VEGF. Eficacitatea și siguranța brolucizumabului ca terapie de linia a II, sau a III-a nu au fost studiate. Indicația aprobată de către Agenția Europeană a Medicamentului pentru brolucizumab nu prevedea restricții de administrare privind administrarea anterioară a tratamentelor cu medicamente anti-VEGF.
    - ✓ pentru perioada de încărcare, s-a recomandat ca primele 3 doze de brolucizumab să fie administrate la intervale de 4 săptămâni. În timpul tratamentului de întreținere, intervalul de dozare s-a recomandat a fi ajustat în funcție de nivelul de activitate a bolii, injecțiile fiind aplicate la 12 săptămâni sau la 8 săptămâni. Se cunoaște faptul că la începutul perioadei de încărcare nu poate fi stabilit care pacient va rămâne cu regimul de administrare a medicației la 12 săptămâni. În acest context, experții au apreciat că ar exista beneficii atât pentru pacienți cât și pentru spitale dacă terapia cu brolucizumab ar viza categoria de pacienții care ar rămâne pe schema de dozare la 12 săptămâni.
    - ✓ durata terapiei și timpul de urmărire a pacienților au fost de până la 96 de săptămâni în cele 2 studii clinice. Prin urmare, eficacitatea și siguranța pe termen lung aferente terapiei cu brolucizumab nu au fost stabilite. Se cunoaște faptul că în practica clinică durata tratamentului depășește 2 ani.
    - ✓ în studiile HAWK și HARRIER aflibercept este singurul comparator pentru brolucizumab. Însă există și alte medicamente care sunt indicate pentru aceeași patologie. Lipsa studiilor directe care să compare eficacitatea și siguranța medicamentului evaluat cu celelalte alternative, precum ranibizumab sau bevacizumab (utilizat off-label în multe țări europene ca terapie de primă intenție) fac imposibilă o evaluare a beneficiului terapeutic adițional aferent brolucizumabului.

- ✓ brolucizumab a fost comparat numai cu aflibercept 2 mg în studiile clinice HAWK și HARRIER unde a fost administrat la intervale de 8 săptămâni. Nu au fost evaluate comparativ și alte scheme de dozare utilizate în mod obișnuit în practica clinică, respectiv administrarea la nevoie sau extinderea progresivă a intervalului de administrare până la 12 săptămâni, în funcție de evoluția bolii. Datorită intervalelor de administrare diferite în cazul terapiilor cu brolucizumab și aflibercept utilizate în aceste studii, nu a fost posibilă emiterea nici unei concluzii privind compararea frecvenței injectărilor, respectiv determinarea impactului terapiilor utilizate asupra poverii bolii. Prin urmare, în opinia experților evaluatori, ar fi necesare investigații suplimentare care ar implica utilizarea unor scheme de administrare comparabile.
- ✓ nu sunt disponibile date privind calitatea vieții dpdv al sănătății. A fost inclus un chestionar privind evaluarea impactului terapiilor asupra calității vieții.

- în ceea ce privește dovezile indirecte depuse de către aplicant, ca parte a dosarului de evaluare a medicamentului Beovu, acestea au fost prezentate ca o meta-analiză de tip rețea realizată prin utilizarea unui cadrul Bayesian, fiind comparate 3 terapii dpdv al eficacității relative: brolucizumab, aflibercept și ranibizumab. A fost apreciată validitatea științifică. Lista structurată de verificare dezvoltată de Ortega și colab. a fost utilizată pentru a evalua în mod critic comparațiile indirecte.

  Principala limitare a meta-analizei de tip rețea a fost considerată a fi legată de validitatea externă și aplicabilitatea rezultatelor și concluziilor obținute, întrucât unul dintre comparatorii relevanți din perspectiva europeană nu a fost luat în considerare.

  Accentul principal, însă, a fost pus pe compararea dintre brolucizumab 6 mg și diferite scheme de dozare pentru aflibercept 2 mg și ranibizumab 0,5 mg. Pentru obiectivul principal reprezentat de modificarea medie a acuității vizuale cu cea mai bună corecție nu au fost observate diferențe între cele 3 terapii în privința rezultatelor obținute de la momentul inițial până la primul an sau de la momentul inițial până la 2 ani. Însă rezultate în favoarea terapiei cu brolucizumab au fost observate în cazul urrmătoarelor criterii de evaluare:

  - modificarea medie a grosimii retinei centrale de la momentul inițial la primul an
  - modificarea medie a grosimii retinei centrale de la momentul inițial la 2 ani de la inițierea terapiei.

  Nu au existat diferențe în privința ratei globale de întrerupere a tratamentului și nu a fost furnizată de către aplicant nicio comparație indirectă a evenimentelor adverse grave. Întrucât rezultatele meta-analizei au fost raportate doar ca diferențe medii și nu ca valori absolute sau modificări absolute, grupul de experți a apreciat că este dificil de evaluat relevanța clinică a rezultatelor obținute.
- în ceea ce privește opinia pacienților, mesajul cheie transmis evaluatorilor a fost că reducerea acuității vizuale se asociază cu pierderea autonomiei și a mobilității persoanelor afectate. Au fost menționate dificultățile din viața de zi cu zi a acestor pacienți care se refectă în activități precum cititul, șofatul sau recunoașterea feței oamenilor. Au fost amintite și alte aspecte precum depresia, anxietatea sau exitența probemelor de sănătate mintală. Cu tratamentele actuale anti-VEGF, vizitele regulate la spital sunt percepute de către pacienți ca fiind împovărătoare datorită timpului care este necesar a fi alocat, aranjamentelor pentru călătorie, problemelor financiare, temerii de injecții sau de apariția reacțiilor adverse. Pacienții așteaptă ca noile terapii să prezinte eficacitate pe termen lung, injecții mai puțin frecvente sau chiar alt mod de administrare, precum picături sau comprimate.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

4. COSTUL TERAPIEI

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

Afliberceptum este listat în H.G. cu nr. 720/2008, actualizat, cu ultima completare din data de 01.01.2021, fiind încadrat în programul G26 Boli degenerative ale ochiului (glaucom şi boli maculare), dar și în P3: Programul național de oncologie. G.26 aparține Sublistei C care cuprinde ,,*DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în regim de compensare 100%*,, respectiv Secţiunii C1 care include ,,*DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din preţul de referinţă*,,. În programul G26 medicamentul cu DCI Afliberceptum este poziționat la nr. 14 și este adnotat cu semnul „**„ specific tratamentelor care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătăţii dar și **cu litera ,,Ω,, specifică terapiilor care se efectuează în baza contractelor cost-volum încheiate.**

Protocolul terapeutic pentru DCI Afliberceptum aprobat prin O.M.S./C.N.A.S. nr. 1301/500/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 30.03.2021, este următorul:

,, I. Indicaţii

Afliberceptum este indicat la adulţi pentru tratamentul:

a. ***degenerescenţei maculare legată de vârstă (DMLV) forma neovasculară (umedă),***

b. afectării acuităţii vizuale determinată de edemul macular secundar ocluziei venei retinei (OVR de ramau OVR centrală),

c. afectării acuităţii vizuale determinată de edemul macular diabetic (EMD)

II. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanţa activă aflibercept sau la oricare dintre excipienţi

- Infecţie oculară sau perioculară activă sau suspectată

- Inflamaţie intraoculară activă, severă

III. Doze şi Mod de administrare

Afliberceptumse administrează numai sub formă de injecţii intravitreene. Afliberceptum trebuie administrat numai de către un medic oftalmolog cu experienţă în administrarea injecţiilor intravitreene.

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

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

Tratamentul cu afliberceptumeste iniţiat cu o injecţie o dată pe lună pentru trei administrări consecutive.

Intervalul de tratament este apoi prelungit la două luni.

Pe baza interpretării de către medic a rezultatelor funcţiei vizuale şi/sau modificărilor anatomice, intervalul de tratament poate fi menţinut la două luni sau extins suplimentar, cu un regimde tip "tratează şi prelungeşte", crescând intervalele de injectare în incrementuri de 2 sau 4 săptămâni, astfel încât rezultatele vizuale şi/sau anatomice să fie menţinute stabile. În cazul în care rezultatele vizuale şi/sau anatomice se deteriorează, intervalul de administrare a tratamentului trebuie scăzut în mod corespunzător, la un minimde două luni în timpul primelor 12 luni de tratament. În funcţie de evaluarea medicului, programul vizitelor de monitorizare poate avea o frecvenţă mai

mare decât cel al vizitelor pentru injectare. Nu au fost studiate intervale de tratament între injectări mai lungi de patru luni.

b. Afectarea acuităţii vizuale determinată de edemul macularsecundar ocluziei veneiretinei (OVR de ram sau OVR centrală)

Doza recomandată este de 2 mg aflibercept, echivalent cu 50 microlitri. După injectarea iniţială, tratamentul este administrat lunar. Intervalul dintre 2 doze nu trebuie să fie mai mic de o lună. Tratamentul lunar continuă până când se obţine acuitatea vizuală maximă şi/sau nu există semne de activitate a bolii.

Poate fi necesară administrarea o dată la interval de patru săptămâni, timp de trei luni consecutiv sau mai mult. Tratamentul poate fi continuat cu un regim de tip "tratează şi prelungeşte", crescând progresiv intervalul de administrare a tratamentului, astfel încât rezultatele vizuale şi/sau anatomice să fie menţinute stabile, însă nu există date suficiente pentru a concluziona referitor la durata acestui interval. În cazul în care rezultatele vizuale şi/sau anatomice se deteriorează, intervalul de administrare a tratamentului trebuie scăzut în mod corespunzător. Schema de monitorizare şi tratament trebuie stabilită de către medicul curant în funcţie de răspunsul individual al pacientului.

c. Afectarea acuităţii vizuale determinată de edemul macular diabetic (EMD).
Doza recomandată de Afliberceptum este de 2 mg aflibercept, echivalent cu 50 microlitri. Tratamentul cu Afliberceptum este iniţiat cu o injecţie o dată pe lună, pentru 5 administrări consecutive, urmat de o injecţie la interval de 2 luni. După primele 12 luni de tratament cu Afliberceptum şi pe baza rezultatelor funcţiei vizuale şi/sau modificărilor anatomice, intervalul de tratament poate fi extins, cu un regim de tip "tratează şi prelungeşte", crescând progresiv intervalul de administrare a tratamentului, astfel încât rezultatele funcţiei vizuale şi/sau anatomice să fie menţinute stabile; nu există însă date suficiente pentru a concluziona referitor la durata acestui interval. În cazul în care rezultatele vizuale şi/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 şi poate fi realizat cu o frecvenţă mai mare decât programul de injecţii recomandat.

IV. Monitorizare *Imediat după injectarea intravitreeană, pacienţii trebuie monitorizaţi pentru creşterea presiunii intraoculare. După injectarea intravitreeană, pacienţii trebuie instruiţi să raporteze fără întârziere orice simptome sugestive de endoftalmită (ex. durere oculară, înroşirea ochiului, fotofobie, vedere înceţoşată).*

Nu este necesară monitorizarea între administrări. Monitorizarea activităţii bolii poate include examen clinic, teste funcţionale sau tehnici imagistice (ex. tomografie în coerenţă optică sau angiofluorografie).

V. Prescriptori: *Tratamentul se iniţiază şi se continuă de către medicul în specialitatea oftalmologie,,.*

Amintim că acest protocol listat cu nr. 287 și codul S01LA05, a fost introdus în documentul legislativ amintit prin O. nr. 866/649/2020 de la data de 1 iunie 2020.

Medicamentul aflibercept, conform prevederilor O.M.S. nr. 861/2014 actualizat, cu ultima completare din data de 31.07.2020, reprezintă un comparator potrivit pentru brolucizumab. Însă, actualul cadru legislativ din România prevede pentru situațiile în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost-volum-rezultat, medicamentul supus evaluării să beneficieze cel mult de compensare condiţionată, chiar dacă punctajul final obţinut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiţionată.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

Terapia cu DCI Afliberceptum

Conform O.M.S. nr. 1165/2020 actualizat, cu ultima completare din data de 30.03.2021, medicamentul cu DCI Afliberceptum și DC Eylea 40 mg/ml soluţie injectabilă este condiționat în cutie x1 flacon din sticlă cu soluţie injectabilă (4mg afibercept/100microlitrisol.) având un preț cu amânuntul maximal cu TVA de 2.986,96 lei.

Conform RCP Eylea 40 mg/ml soluţie injectabilă, pentru DMLV forma umedă ,,doza recomandată de Eylea este de 2 mg aflibercept, echivalent cu 50 microlitri. **Tratamentul cu Eylea este iniţiat cu o injecţie o dată pe lună, pentru trei administrări consecutive. Intervalul de tratament este apoi prelungit la două luni.** Pe baza interpretării de către medic a rezultatelor funcţiei vizuale şi/sau modificărilor anatomice, intervalul de tratament poate fi menținut la două luni sau extins suplimentar, cu un regim de tip „tratament și extindere", crescând intervalele de injectare în incrementuri de 2 sau 4 săptămâni, astfel încât rezultatele vizuale şi/sau anatomice să fie menţinute stabile. În cazul în care rezultatele vizuale şi/sau anatomice se deteriorează, intervalul de administrare a tratamentului trebuie scăzut în mod corespunzător, la un minim de două luni în timpul primelor 12 luni de tratament. Nu există nicio cerință pentru monitorizarea dintre injectări. În funcție de evaluarea medicului, programul vizitelor de monitorizare poate avea o frecvență mai mare decât cel al vizitelor pentru injectare. Nu au fost studiate intervale de tratament mai mari de patru luni. [....] Fiecare flacon trebuie utilizat numai pentru tratamentul unui singur ochi. [....] O seringă preumplută conţine mai mult decât doza recomandată de 2 mg aflibercept. Volumul care poate fi extras dintr-o seringă (90 microlitri) nu se folosește în totalitate. Volumul în exces se va elimina înainte de injectare. [....] După injectare, orice medicament neutilizat trebuie eliminat.,,.

Amintim prevederile privind costul terapiei din OMS nr. 861/2014 actualizat: ,,*Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducţie a tratamentului şi o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici,,.*

Schema 1 de tratament destinată pacienților cu formă activă de boală

Dacă se consideră administrarea de aflibercept la intervale de 2 luni, după primele 3 luni consecutive de tratament, costul terapiei cu Eylea 40 mg/mL soluţie injectabilă aferent primului an de tratament este **20.908,72 lei** (7 flacoane x 2986,96 lei).

Pentru următorii 2 ani, costul terapiei cu Eylea 40 mg/mL soluţie injectabilă administrat la intervale de 2 luni va fi 35.843,52 lei (12 flacoane x 2986,96 lei).

Prin urmare, costul terapiei cu Eylea 40 mg/mL soluţie injectabilă pe o perioadă de 3 ani va fi: **56.752,24 lei.**

Schema 2 de tratament destinată pacienților fără formă activă de boală

Dacă se consideră administrarea de aflibercept la intervale de 4 luni, după primele 3 luni consecutive de tratament urmate de o administrare la interval de 2 luni și o alta la 3 luni, costul terapiei anuale cu Eylea 40 mg/mL soluţie injectabilă este **17.921,76 lei** (6 flacoane x 2986,96 lei).

Pentru următorii 2 ani, cu intervale de administrare la 4 luni, costul terapiei cu Eylea 40 mg/mL soluţie injectabilă va fi **17.921,76 lei** (6 flacoane x 2986,96 lei).

Prin urmare, costul terapiei cu Eylea 40 mg/mL soluţie injectabilă pe o perioadă de 3 ani va fi: **35.843,52 lei.**

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

Terapia cu DCI Brolucizumabum

Având în vedere informațiile prezentate la punctul 1,

- costul terapiei anuale cu Beovu 120 mg/ml soluție injectabilă în seringă preumplută, în contextul în care se consideră administrarea de brolucizumab la intervale de 2 luni, după primele 3 luni consecutive de tratament (la pacienții cu semne activitate a bolii) este 22.403,64 lei (7 flacoane x 3.200,52 lei). Pentru următorii 2 ani, considerând intervalele de administrare de 2 luni, costul terapiei cu Beovu 120 mg/ml soluție injectabilă în seringă preumplută va fi 38.406,24 lei (12 flacoane x 3.200,52lei). Costul terapiei cu Beovu 120 mg/ml soluție injectabilă în seringă preumplută pe o perioadă de 3 ani va fi: **60.809,88 lei (Schema 1 de tratament, aplicată pacienților cu formă activă de boală).**

- costul terapiei anuale cu Beovu 120 mg/ml soluție injectabilă în seringă preumplută, în contextul în care se consideră administrarea de brolucizumab la intervale de 3 luni, după primele 3 luni consecutive de tratament (la pacienții fără semne de boală activă) este 19.203,12 lei (6 flacoane x 3.200,52 lei). Pentru următorii 2 ani, costul terapiei cu Beovu 120 mg/ml soluție injectabilă în seringă preumplută va fi **25.604,16 lei** (8 flacoane x 3.200,52lei). Costul terapiei cu Beovu 120 mg/ml soluție injectabilă în seringă preumplută pe o perioadă de 3 ani va fi: **44.807,28 lei (Schema 2 de tratament aplicată pacienților fără formă activă de boală).**

Impactul bugetar aferent medicamentului evaluat estimat în funcție de schemele de tratament

1) Brolucizumabum versus Afliberceptum (schema 1 destinată pacienților cu semne de boală activă)

Comparând costurile rezultate pe o perioadă de 3 ani cu cele 2 terapii (luând în considerare intervalele de administrare de 2 luni, după 3 luni de administrare consecutivă) rezultă că terapia cu brolucizumab determină un impact bugetar de +7.14 %.

2) Brolucizumabum versus Afliberceptum (schema 2 destinată pacienților fără semne de boală activă)

Comparând costurile pe o perioadă de 3 ani ale celor 2 terapii (luând în considerare intervalele de administrare de 4 luni, cu Eylea respectiv de 3 luni cu Beovu, după primele 3 luni de administrare consecutivă) rezultă că terapia cu brolucizumab determină un impact bugetar de + 25 %.

PRECIZĂRI DETM

Costul terapiilor cu Beovu respectiv Eylea se aplică doar în cazul tratării unui singur ochi. În acest context, amintim că degenerescența maculară legată de vârstă (DMLV), forma neovasculară (umedă) afectează, în general, ambii ochi ai pacientului.

5. PUNCTAJ

Criteriu	Nr. de puncte
1.DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie sau combinaţii în doză fixă a DCI-urilor deja compensate, pentru care solicitantul prezintă evaluarea EUnetHTA pe indicaţia depusă	45
2. Statutul de compensare a DCI Brolucizumabum în statele membre ale Uniunii Europene şi Marea Britanie – 8 state	20
3. Costul terapiei: Impactul bugetar aferent medicamentului evaluat este pozitiv	0
Total punctaj	**65 de puncte**

PRECIZĂRI DETM

Aplicantul a solicitat DETM evaluarea dosarului medicamentului Beovu 120 mg/ml soluție injectabilă în seringă preumplută respectând criteriile de evaluare a DCI-urilor noi menționate în tabelul nr. 4 din O.M.S. nr. 861/2014 actualizat, cu ultima completare din data de 30.07.2020. În acest context, precizăm că raportul de evaluare a DCI Brolucizumabum care a fost publicat pe site-ul oficial al rețelei europene în domeniul HTA, a fost inclus în dosarul depus la ANMDMR. Amintim că în acord cu legislația în vigoare ,,*Cele 45 de puncte acordate la pct. 3.5" (evaluarea EunetHTA a DCI Brolucizumabum pe indicaţia depusă) ,,substituie punctajul acordat pentru rapoartele autorităţilor de evaluare a tehnologiilor medicale din Franţa (HAS), Marea Britanie (NICE/SMC) şi Germania (IQWIG/G-BA) descrise la punctele 1 şi 2 ale tabelului nr. 4".*

Rapoartele internaționale HAS, NICE, SMC, IQWIG și G-BA au fost prezentate succint în scop informativ.

În plus, amintim prevederile O.M.S. nr. 861/2014 actualizat, cu ultima completare din data de 31.07.2020 privind alegerea unui comparator compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost-volum-rezultat:,, *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 condiţionată, chiar dacă punctajul final obţinut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiţionată,,.*

6. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014, care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în O. Nr. 1.353/30.07.2020, publicat în M.Of. Nr. 687/31.07.2020, medicamentul cu **DCI Brolucizumabum** indicat ca **tratament al degenerescenței maculare legată de vârstă (DMLV), forma neovasculară (umedă) întrunește punctaj de includere condiționată în *Lista*** *care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.*

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului pentru medicamentul cu **DCI Brolucizumabum** indicat ca **tratament al degenerescenței maculare legată de vârstă (DMLV), forma neovasculară (umedă)**.

Raport finalizat la data de: 26.07.2021

Director DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu