



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: AFLIBERCEPTUM

INDICAȚIE: la adulți pentru tratamentul afectării acuității vizuale determinată de neovascularizația coroidală miopică (NVC miopică)

Data depunerii dosarului

07.08.2025

Numărul dosarului

54848

PUNCTAJ: 95

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: AFLIBERCEPTUM

1.2. DC: Eydenzelt 40 mg/ml soluție injectabilă în flacon; Eydenzelt 40 mg/ ml soluție injectabilă în seringă preumplută

1.3 Cod ATC: S01LA05

1.4 Data eliberării APP: 12 Februarie 2025

1.5. Deținătorul de APP: Celltrion Healthcare Hungary Kft., Ungaria

1.6. Tip DCI: DCI cunoscut (generic)

1.7. Forma farmaceutică, concentrație, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	soluție injectabilă	soluție injectabilă în seringă preumplută
Concentrație	40 mg/ml	40 mg/ml
Calea de administrare	intravitroasă	intravitroasă
Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flac. din sticla +1 ac cu filtru	Cutie cu 1 seringă preumpluta

1.8. Prețuri conform avizelor de preț aprobate de Ministerul Sănătății nr. Piseg 504571/03.06.2025 și nr. Piseg 504569/03.06.2025:

Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flac. din sticla +1 ac cu filtru	Cutie cu 1 seringă preumpluta
Concentrație	40 mg/ml	40 mg/ml
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	2.023,27	2.571,54
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	2.023,27	2.571,54

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP :

Indicația terapeutică :

Eydenzelt este indicat la adulți pentru tratamentul afectării acuității vizuale determinată de neovascularizația coroidală miopică (NVC miopică).

Doze și mod de administrare

Eydenzelt se administrează numai sub formă de injecții intravitroase.

Eydenzelt trebuie administrat numai de către un medic oftalmolog cu experiență în administrarea injecțiilor intravitroase.

Doze

Neovascularizația coroidală miopică

Doza recomandată de Eydenzelt este de o singură injecție intravitroasă de 2 mg aflibercept echivalent cu 0,05 ml.

Pot fi administrate doze suplimentare dacă rezultatele vizuale și/sau anatomice indică faptul că boala persistă. Recurențele trebuie tratate drept o nouă manifestare a bolii.

Programul de monitorizare trebuie stabilit de către medicul curant. Intervalul dintre două doze nu trebuie să fie mai scurt de o lună.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică și/sau renală

Nu s-au efectuat studii specifice cu aflibercept la pacienți cu insuficiență hepatică și/sau renală. Datele disponibile nu sugerează necesitatea ajustării dozei de Eydenzelt la acești pacienți.

Vârstnici

Nu sunt necesare precauții speciale. Există experiență limitată privind utilizarea la pacienți cu vârsta peste 75 ani cu EMD.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Eydenzelt la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu există date relevante pentru utilizarea aflibercept la copii și adolescenți pentru indicațiile DMLV forma umedă, OVCR, ORVR, EMD și NVC miopică.

Mod de administrare

Injecțiile intravitroase trebuie efectuate de către un medic oftalmolog cu experiență în administrarea injecțiilor intravitroase, conform standardelor medicale și ghidurilor în vigoare. În general, trebuie să se asigure condiții adecvate de anestezie și aseptie, inclusiv administrarea locală a unui bactericid cu spectru larg (de exemplu, povidonă iodată aplicată la nivelul pielii perioculare, pleoapei și suprafeței oculare). Se recomandă dezinfecția chirurgicală a mâinilor, utilizarea mănușilor sterile, a unor câmpuri sterile și a unui specul de pleoape steril (sau echivalent).

Imediat după injectarea intravitroasă, pacienții trebuie monitorizați pentru creșterea presiunii intraoculare. Monitorizarea adecvată poate consta în verificarea perfuzării nervului optic sau tonometrie. Dacă este necesar, trebuie să fie disponibil echipament steril pentru paracenteza camerei anterioare.

După injectarea intravitroasă, pacienții trebuie instruiți să raporteze fără întârziere orice simptome sugestive de endoftalmită (de exemplu, durere oculară, înroșirea ochiului, fotofobie, vedere încețoșată).

Fiecare seringă preumplută trebuie utilizată numai pentru tratamentul unui singur ochi. Extragerea dozelor multiple dintr-o singură seringă preumplută poate crește riscul de contaminare și ulterior, infecție.

Seringa preumplută conține mai mult decât doza recomandată de aflibercept 2 mg (echivalent cu 0,05 ml soluție injectabilă). Volumul extractibil dintr-o seringă este cantitatea care poate fi eliminată din seringă și nu se

folosește în totalitate. Pentru Eydenzelt seringă preumplută, volumul extractibil este de cel puțin 0,09 ml. Volumul în exces trebuie eliminat înainte de injectarea dozei recomandate.

Injectarea întregului volum al seringii preumplute poate duce la supradozaj. Pentru a elimina bulele de aer din seringă împreună cu volumul în exces de medicament se va împinge pistonul astfel încât să se alinieze baza acestuia (nu vârful pistonului) cu linia de dozare a seringii (echivalent cu 0,05 ml, ce conține 2 mg aflibercept).

Acul pentru injectare trebuie introdus la 3,5-4,0 mm în spatele limbului, în cavitatea vitreasă, evitându-se meridianul orizontal în direcția centrului globului ocular. Apoi se administrează volumul injectabil de 0,05 ml; pentru injecțiile ulterioare trebuie să se utilizeze o zonă sclerală diferită.

După injectare, orice medicament neutilizat trebuie eliminat.

Pentru manipularea medicamentului înainte de administrare, vezi *Rezumatul Caracteristicilor Produsului*.

Mecanism de acțiune

Grupa farmacoterapeutică a substanței active este următoarea: Medicamente oftalmologice / Medicamente antineovascularizație.

Eydenzelt este un medicament biosimilar. Aflibercept este o proteină recombinantă de fuziune, formată din porțiuni ale domeniilor extracelulare ale receptorilor 1 și 2 ai VEGF uman, fuzionate cu porțiunea Fc a IgG1 umane. Aflibercept este obținut prin tehnologie ADN recombinantă în celule ovariene de hamster chinezesc (CHO) K1. Aflibercept acționează ca un receptor capcană, solubil, care se leagă de VEGF-A și de factorul placentar de creștere (PIGF), cu afinitate superioară receptorilor naturali ai acestora și, astfel, poate inhiba legarea și activarea acestor receptori înrudiți ai VEGF.

Factorul A endotelial de creștere vasculară (VEGF-A) și factorul placentar de creștere (PIGF) sunt membri ai familiei VEGF a factorilor angiogenici, care pot acționa ca factori puternici mitogeni, chemotactici și de permeabilitate vasculară pentru celulele endoteliale. VEGF acționează prin intermediul a doi receptori ai tirozin kinazelor, VEGFR-1 și VEGFR-2, prezenți pe suprafața celulelor endoteliale. PIGF se leagă numai de VEGFR-1, prezent de asemenea pe suprafața leucocitelor. Activarea în exces a acestor receptori de către VEGF-A poate determina apariția neovascularizației patologice și creșterea permeabilității vasculare. În aceste procese, PIGF poate acționa sinergic cu VEGF-A și este cunoscut, de asemenea, ca promotor al infiltrației leucocitare și inflamației vasculare.

Precizare SETS (Serviciul Evaluare Tehnologii de Sănătate)

Reprezentantul legal al deținătorului autorizației de punere pe piață, Media Kompass SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DC: *Eydenzelt 40 mg/ml soluție injectabilă în flacon și Eydenzelt 40 mg/ml soluție injectabilă în seringă preumplută (DCI AFLIBERCEPTUM)* pentru indicația terapeutică: „*Eydenzelt este indicat la adulți pentru tratamentul afectării acuității vizuale determinată de neovascularizația coroidală miopică (NVC miopică)*”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 9, respectiv „*Criterii de evaluare a*

medicamentelor corespunzătoare unei DCI compensate în Listă, cu decizie de includere condiționată, pentru care există în derulare un contract cost-volum/cost-volum-rezultat, care cumulativ și-au pierdut exclusivitatea datelor și nu mai beneficiază de protecție în baza brevetului și/sau a certificatului de protecție suplimentară și genericul/genericile acestuia, respectiv biosimilarul/biosimilarele acestuia îndeplinește/îndeplinesc condițiile de comercializare pe teritoriul României”.

Eficacitate și siguranță clinică

Neovascularizație coroidală miopică

Siguranța și eficacitatea aflibercept au fost evaluate în cadrul unui studiu randomizat, multicentric, cu dublă mascare a formei farmaceutice, controlat cu tratament fictiv, efectuat la pacienți asiatici cu NVC miopică, netratați anterior. Un total de 121 de pacienți au fost tratați și au fost evaluați din punct de vedere al eficacității (90 cu aflibercept). Vârsta pacienților a variat între 27 ani și 83 ani, cu o medie de 58 ani. În cadrul studiului efectuat la pacienți cu NCV miopică, aproximativ 36% (33/91) dintre pacienții randomizați la tratamentul cu aflibercept aveau vârsta de 65 ani sau mai mult, și aproximativ 10% (9/91) aveau vârsta de 75 ani sau mai mult.

Pacienții au fost repartizați aleator într-un raport de 3:1 pentru a primi fie 2 mg aflibercept intravitros, fie injecții cu tratament fictiv, administrate la începutul studiului, injecții suplimentare administrându-se lunar în cazul persistenței sau recurenței bolii, până la săptămâna 24, când s-a evaluat obiectivul primar. La săptămâna 24, pacienții randomizați inițial pentru tratamentul fictiv au fost eligibili pentru a primi prima doză de aflibercept. În urma acesteia, pacienții din ambele grupuri au fost eligibili în continuare pentru injecții suplimentare în cazul persistenței sau recurenței bolii.

Diferența dintre grupurile de tratament a fost semnificativă statistic în favoarea aflibercept pentru obiectivul primar (modificarea AVOC) și obiectivul secundar de confirmare privind eficacitatea (proporția de pacienți la care s-a înregistrat un câștig de 15 litere din AVOC) la săptămâna 24 comparativ cu momentul inițial. Diferențele pentru ambele obiective s-au menținut până la săptămâna 48.

Rezultatele detaliate ale analizei din cadrul studiului clinic MYRROR sunt prezentate în Tabelul 1 și Figura 1 de mai jos.

Tabelul 1: Rezultatele privind eficacitatea în săptămâna 24 (analiza primară) și săptămâna 48 în studiul clinic MYRROR (Set complet de analiză cu LOCF^A)

Rezultate privind eficacitatea	Studiul MYRROR			
	24 săptămâni		48 săptămâni	
	Aflibercept 2 mg (N = 90)	Tratament fictiv (N = 31)	Aflibercept 2 mg (N = 90)	Tratament fictiv/ Aflibercept 2 mg (N = 31)
Modificarea medie a AVOC ^B măsurată prin scorul literelor ETDRS față de momentul inițial (DS) ^E	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)

Diferența în valoarea medie a LS ^{C,D,E} (ÎI 95%)	14,1 (10,8, 17,4)		9,5 (5,4, 13,7)	
Proporția de pacienți cu un câștig ≥ 15 litere de la momentul inițial	38,9%	9,7%	50,0%	29,0%
Diferența ponderată ^{D,F} (ÎI 95%)	29,2% (14,4, 44,0)		21,0% (1,9, 40,1)	

A) LOCF: Extrapolarea în sens longitudinal a ultimelor date observate.

B) AVOC Acuitatea vizuală optim corectată.

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (Studiul retinopatiei diabetice cu tratament precoce).

DS: Deviație standard.

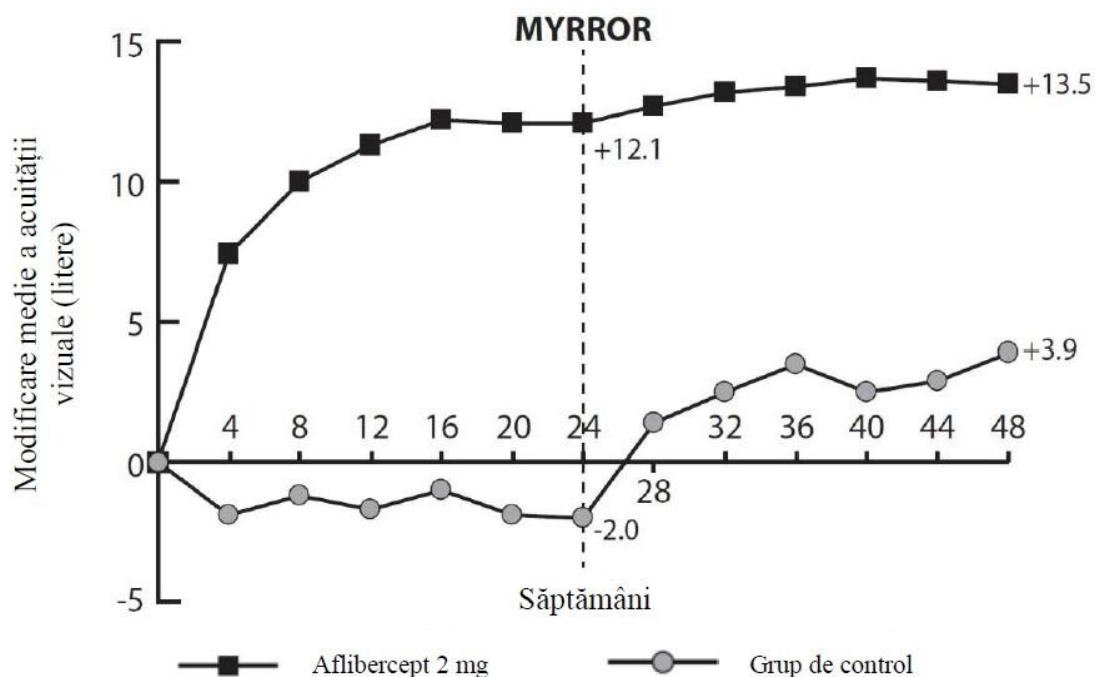
C) Media LS: Media celor mai mici pătrate derivată din ANCOVA.

D) ÎI: Interval de încredere.

E) Diferența în valoarea medie LS și ÎI 95% pe baza unui model ANCOVA cu factori de tipul grup de tratament și țară (indicativele țărilor) și valoarea AVOC de la momentul inițial drept covariabilă.

F) Diferența și ÎI 95% CI sunt calculate utilizând testul Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) ajustat pentru țară (indicativele țărilor).

Figura 1: Modificarea Medie a Acuității Vizuale în Funcție de Grupul de Tratament, de la Momentul Inițial până în Săptămâna 48, în Studiul Clinic MYRROR (Set complet de analiză, LOCF)



Profilul de siguranță

Populația de siguranță a fost constituită din 3.102 pacienți, în opt studii clinice de fază III. Dintre aceștia, 2.501 pacienți au fost tratați cu doza recomandată de 2 mg.

Reacțiile adverse oculare grave la nivelul ochiului evaluat în cadrul studiului, asociate cu procedura de injectare au apărut la mai puțin de 1 din 1.900 injectări intravitroase cu aflibercept și au inclus: orbire, endoftalmită, dezlipire de retină, cataractă traumatică, cataractă, hemoragie vitroasă, dezlipire de corp vitros și creșterea presiunii intraoculare.

Reacțiile adverse observate cel mai frecvent (apărute la cel puțin 5% dintre pacienții cărora li s-a administrat aflibercept) au fost: hemoragie conjunctivală (25%), hemoragie retiniană (11%), scăderea acuității vizuale (11%), durere oculară (10%), cataractă (8%), creșterea presiunii intraoculare (8%), dezlipire de corp vitros (7%) și flocoanele intravitroase (7%).

Rezumatul reacțiilor adverse – lista tabelară

Datele privind siguranța, descrise mai jos, includ toate reacțiile adverse provenite din cele opt studii clinice de fază III, în indicațiile DMLV forma umedă, OVCR, ORVR, EMD și NVC miopică, cu o posibilitate rezonabilă de cauzalitate legată de procedura de injectare sau de medicament.

Reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe, utilizând următoarea convenție: Foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/1.000$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse la medicament sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2: Toate reacțiile adverse la medicament asociate tratamentului, raportate la pacienți în studii clinice de fază III (date cumulate din studiile clinice de fază III pentru indicațiile DMLV forma umedă, OVCR, ORVR, EMD și NVC miopică) sau în timpul supravegherii după punerea pe piață

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate***	
Tulburări oculare	Scăderea acuității vizuale, Hemoragie retiniană Hemoragie conjunctivală, Durere oculară	Ruptura epiteliului retinian pigmentar*, Dezlipirea epiteliului retinian pigmentar, Cecitate, Degenerare retiniană, Hemoragie vitroasă, Cataractă, Cataractă corticală, Cataractă nucleară, Cataractă subcapsulară, Eroziune corneeană, Abraziune corneeană, Creșterea presiunii intraoculare, Vedere încețoșată, Flocoane intravitroase, Dezlipire de corp vitros, Durere la locul de injectie, Senzație de corpi străini la nivel ocular, Hiperlacrimație, Edem palpebral, Hemoragie la locul de injectie, Keratită punctată, Hiperemie conjunctivală, Hiperemie oculară.	Endoftalmită**, Dezlipire de retină, Ruptură de retină, Irită, Uveită Iridociclită, Opacități lenticulare, Defecte ale epiteliului corneean, Iritație la locul de injectie, Senzație anormală în ochi, Blefarită, Congestie a camerei anterioare, Edem cornean	Cecitate, Cataractă traumatică, Vitrită, Hipopion

* - Tulburări cunoscute a fi asociate cu DMLV forma umedă. Observate numai în studiile efectuate la pacienții cu DMLV forma umedă. Tulburări cunoscute a fi asociate cu DMLV forma umedă. Observate numai în studiile efectuate la pacienții cu DMLV forma umedă.

** - Endoftalmite de cultură pozitivă și cultură negativă.

*** - În timpul perioadei de după punerea pe piață, raportările de hipersensibilitate au inclus erupții cutanate tranzitorii, prurit, urticarie, și cazuri izolate de reacții anafilactice severe/ reacții anafilactoidice.

Descrierea unora dintre reacțiile adverse

Într-un studiu clinic de fază III efectuat la pacienții cu DMLV forma umedă a fost observată o incidență crescută a hemoragiilor conjunctivale la pacienții tratați cu medicamente antiagregante. Această incidență crescută a fost comparabilă cu cea apărută la pacienții tratați cu ranibizumab și aflibercept.

Evenimentele arteriale tromboembolice (EAT) sunt evenimente adverse potențial corelate cu inhibiția sistemică a VEGF. Există un risc teoretic de evenimente arteriale tromboembolice, inclusiv accident vascular cerebral și infarct miocardic, în urma administrării intravitroase de inhibitori ai VEGF.

A fost observată o rată scăzută a incidenței evenimentelor tromboembolice arteriale în studiile clinice cu aflibercept la pacienții cu DMLV, EMD, OVR și NVC miopică. Referitor la toate indicațiile, nu a fost observată nicio diferență notabilă între grupurile tratate cu aflibercept și grupurile comparator respective.

Similar tuturor proteinelor terapeutice, există un risc potențial de imunogenitate în cazul administrării Eydenzelt.

PRECIZĂRI SETS PRIVIND MEDICAMENTUL RAMBURSAT CU DCI AFLIBERCEPTUM

Conform HG nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare, *pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate*, medicamentul cu DCI AFLIBERCEPTUM este inclus în Sublista C, „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%”, Secțiunea C1, „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință”, G26 Afecțiuni oculare cronice (glaucom, boli maculare, boli ale suprafeței oculare, boli corneene), la **poziția 14**. Pentru această poziție, medicamentul cu DCI AFLIBERCEPTUM are alocat simbolul „**1Ω” aferent terapiilor care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi, conform contractelor cost-volum încheiate.

Conform OMS/CNAS nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare, protocolul aprobat pentru DCI AFLIBERCEPTUM este următorul:

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

I. Indicații

Afliberceptum este indicat la adulți pentru tratamentul:

a. degenerescenței maculare legată de vârstă (DMLV) forma neovasculară (umedă), exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, se codifică la prescriere prin codul 414 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

b. afectării acuității vizuale determinată de edemul macular secundar ocluziei venei retinei (OVR de ram sau OVR centrală), exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, se codifică la prescriere prin codul 426 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

c. afectării acuității vizuale determinată de edemul macular diabetic (EMD), exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, se codifică la prescriere prin codul 417 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală)

d. afectării acuității vizuale determinată de neovascularizația coroidiană miopică (NVC miopică) exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, se codifică la prescriere prin codul 416 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală)

II. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanța activă aflibercept sau la oricare dintre excipienți
- Infecție oculară sau perioculară activă sau suspectată
- Inflamație intraoculară activă, severă

III. Doze și Mod de administrare

Afliberceptum se administrează numai sub formă de injecții intravitreene.

Afliberceptum trebuie administrat numai de către un medic oftalmolog cu experiență în administrarea injecțiilor intravitreene.

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

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

Tratamentul cu afliberceptum este inițiat cu o injecție 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 funcției vizuale și/sau modificărilor anatomice, intervalul de tratament poate fi menținut la două luni sau extins suplimentar, cu un regim de tip "tratează și prelungește", crescând intervalele de injectare în incrementuri de 2 sau 4 săptămâni, astfel încât rezultatele vizuale și/sau anatomice să fie menținute stabile. În cazul în care rezultatele vizuale și/sau anatomice se deteriorează, intervalul de administrare a tratamentului trebuie scăzut în mod corespunzător.

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 între injectări mai lungi de patru luni sau mai mici de 4 săptămâni, conform rcp.

b. Afectarea acuității vizuale determinată de edemul macular secundar ocluziei venei retinei (OVR de ram sau OVR centrală)

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

După injectarea inițială, tratamentul este administrat lunar. Intervalul dintre 2 doze nu trebuie să fie mai mic de o lună. Tratamentul lunar continuă până când se obține acuitatea vizuală maximă și/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 și prelungește", crescând progresiv intervalul de administrare a tratamentului, astfel încât rezultatele vizuale și/sau anatomice să fie menținute stabile, însă nu există date suficiente pentru a concluziona referitor la durata acestui interval.

În cazul în care rezultatele vizuale și/sau anatomice se deteriorează, intervalul de administrare a tratamentului trebuie scăzut în mod corespunzător. Schema de monitorizare și tratament trebuie stabilită de către medicul curant în funcție de răspunsul individual al pacientului.

c. Afectarea acuității vizuale determinată de edemul macular diabetic (EMD)

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

Tratamentul cu Afliberceptum este inițiat cu o injecție o dată pe lună, pentru 5 administrări consecutive, urmat de o injecție la interval de 2 luni.

După primele 12 luni de tratament cu Afliberceptum, și pe baza rezultatelor funcției vizuale și/sau modificărilor anatomice, intervalul de tratament poate fi extins, cu un regim de tip "tratează și prelungește", crescând progresiv intervalul de administrare a tratamentului de regulă cu ajustări de 2 săptămâni, astfel încât rezultatele funcției vizuale și/sau anatomice să fie menținute stabile; nu există date suficiente pentru a concluziona referitor la durata acestui interval, datele fiind limitate pentru intervale de tratament mai mari de 4 luni.

În cazul în care rezultatele vizuale și/sau anatomice se deteriorează, intervalul de administrare a tratamentului trebuie scăzut în mod corespunzător.

Prin urmare, programul de monitorizare trebuie să fie stabilit de către medicul curant și poate fi realizat cu o frecvență mai mare decât programul de injecții recomandat.

d. Afectarea acuității vizuale determinată de neovascularizația coroidiană miopică (NVC miopică)

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

Pot fi administrate doze suplimentare dacă rezultatele vizuale și/sau anatomice indică faptul că boala persistă.

*Recurențele trebuie tratate drept o nouă manifestare a bolii.
Programul de monitorizare trebuie stabilit de către medicul curant.
Intervalul dintre două doze nu trebuie să fie mai scurt de o lună.*

IV. Monitorizare

*Imediat după injectarea intravitreană, pacienții trebuie monitorizați pentru creșterea presiunii intraoculare.
După injectarea intravitreană, pacienții trebuie instruiți să raporteze fără întârziere orice simptome sugestive de endoftalmită (ex. durere oculară, înroșirea ochiului, fotofobie, vedere încețoșată).
Nu este necesară monitorizarea între administrări.
Monitorizarea activității bolii poate include examen clinic, teste funcționale sau tehnici imagistice (ex. tomografie în coerență optică sau angiofluorografie).*

V. Prescriptori

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

2. CALCULUL COSTURILOR TERAPIEI

Conform OMS nr. 1353/30.07.2022 ce modifică și completează OMS nr. 861/2014, Anexa nr. 2,

I. Metodologia de evaluare a tehnologiilor medicale privind includerea în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate a medicamentelor corespunzătoare DCI-urilor noi, precum și privind extinderea indicațiilor medicamentelor corespunzătoare DCI-urilor compensate, etapa A, punctul 2¹:

“2¹.) Pentru un DCI compensată în Listă, cu decizie de includere condiționată, pentru care există în derulare un contract cost-volum/cost-volum-rezultat, al cărui medicament de referință cumulativ și-a pierdut exclusivitatea datelor și nu mai beneficiază de protecție în baza brevetului și/sau a certificatului de protecție suplimentară și genericul/genericile acestuia, respectiv biosimilarul/biosimilarele acestuia îndeplinește/ îndeplinesc condițiile de comercializare pe teritoriul României, ANMDMR inițiază procesul de evaluare după primirea cererii, întocmită conform modelului prevăzut în anexa nr. 4 la ordin, de către un deținător de autorizație de punere pe piață pentru generic/biosimilar, sau ca urmare a sesizării acesteia de către Ministerul Sănătății sau Casa Națională de Asigurări de Sănătate.*

**) Pct. 2¹ a fost introdus prin O. nr. 1.353/2020 de la data de 31 iulie 2020”.*

Având în vedere depunerea cererii de evaluare de către reprezentantul legal al deținătorului autorizației de punere pe piață, Media Kompass SRL, faptul că medicamentul cu DCI AFLIBERCEPTUM (medicamentul de referință cu DC EYLEA), pentru care există în derulare un contract cost-volum, și-a pierdut exclusivitatea datelor și nu mai beneficiază de protecție în baza brevetului (data expirării exclusivității datelor – 21 noiembrie 2022), iar genericul acestuia, medicamentul cu DC EYDENZELT îndeplinește condițiile de comercializare pe teritoriul României, ANMDMR prin Serviciul Evaluare Tehnologii de Sănătate inițiază procedura de evaluare conform Tabelului nr. 9 din Ordinul nr. 861/2014 actualizat.

Conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 5994/2024 pentru aprobarea prețurilor maxime ale medicamentelor de uz uman, valabile în România, care pot fi utilizate/comercializate de către deținătorii de

autorizație de punere pe piață a medicamentelor sau reprezentanții acestora, distribuitorii angro și furnizorii de servicii medicale și medicamente pentru acele medicamente care fac obiectul unei relații contractuale cu Ministerul Sănătății, casele de asigurări de sănătate și/sau direcțiile de sănătate publică județene și a municipiului București, cuprinse în Catalogul național al prețurilor medicamentelor autorizate de punere pe piață în România, a prețurilor de referință generice și a prețurilor de referință inovative, publicat în M.Of. nr. 602/27.06.2025, prețurile cu amănuntul maximal cu TVA sunt următoarele :

Mărimea ambalajului	EYLEA 40 mg/ml- Cutie x 1 flacon din sticlă cu soluție injectabilă + 1 ac cu filtru (2 ani)	EYLEA 40 mg/ml - Cutie cu 1 seringă preumplută
Concentrație	40 mg/ml	40 mg/ml
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	2.588,92	3.196,63
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	2.588,92	3.196,63

Prețurile conform avizelor de preț aprobate de Ministerul Sănătății nr. Piseg 504571/03.06.2025 și nr. Piseg 504569/03.06.2025, sunt următoarele:

Mărimea ambalajului	Eydenzelt 40 mg/ml soluție injectabilă în flacon - Cutie cu 1 flac. din sticla +1 ac cu filtru	Eydenzelt 40 mg/ ml soluție injectabilă în seringă preumplută - Cutie cu 1 seringa preumpluta
Concentrație	40 mg/ml	40 mg/ml
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	2.023,27	2.571,54
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	2.023,27	2.571,54

Calculul costurilor terapiei cu DC EYDENZELT

Conform RCP:

Doza recomandată de Eydenzelt este de o singură injecție intravitroasă de 2 mg aflibercept echivalent cu 0,05 ml.

Pot fi administrate doze suplimentare dacă rezultatele vizuale și/sau anatomice indică faptul că boala persistă. Recurențele trebuie tratate drept o nouă manifestare a bolii.

Programul de monitorizare trebuie stabilit de către medicul curant.

Intervalul dintre două doze nu trebuie să fie mai scurt de o lună.

Cost terapie anual: $2.023,27 \times 1 = 2.023,27$ lei

Cost terapie anual: $2.571,54 \times 1 = 2.571,54$ lei

Calculul costurilor terapiei cu DC EYLEA

Conform RCP:

Doza recomandată de Eylea este de o singură injecție intravitreană de 2 mg aflibercept echivalent cu 0,05 ml.

Pot fi administrate doze suplimentare dacă rezultatele vizuale și/sau anatomice indică faptul că boala persistă.

Recurențele trebuie tratate drept o nouă manifestare a bolii.

Programul de monitorizare trebuie stabilit de către medicul curant.

Intervalul dintre două doze nu trebuie să fie mai scurt de o lună.

Cost terapie anual: $2.588,92 \times 1 = 2.588,92$ lei

Cost terapie anual: $3.196,63 \times 1 = 3.196,63$ lei

Tabelul 3: Analiza impact bugetar

DC	EYDENZELT	EYLEA
Cost terapie anual <i>Soluție injectabilă în flacon</i>	2.023,27 lei	2.588,92 lei
Impact bugetar (%)	-21,84%	
Cost terapie anual <i>Soluție injectabilă în serină preumplută</i>	2.571,54 lei	3.196,63 lei
Impact bugetar (%)	-19,55%	

Din compararea costului anual al terapiei cu medicamentul generic (EYDENZELT) față de medicamentul de referință (EYLEA) se constată un **impact bugetar negativ** între **-21,84%** și **-19,55%**.

Observație

Menționăm faptul că, în calculul costurilor terapiei nu s-au luat în considerare și situațiile când sunt necesare ajustări ale dozelor, întrucât nu deținem date disponibile din practica clinică națională referitoare la procentul de pacienți care ar necesita ajustări ale dozelor, atât în cazul terapiei cu medicamentul evaluat, cât și în cazul terapiei cu medicamentul comparator, conform precizărilor din RCP. Calculul costurilor terapiei s-a realizat pe baza dozelor recomandate ale comparatorului și medicamentului evaluat, conform ordinului amintit anterior.

3. PUNCTAJ

Tabelul nr. 9 - Criterii de evaluare a medicamentelor corespunzătoare unei DCI compensate în Listă, cu decizie de includere condiționată, pentru care există în derulare un contract cost-volum/cost-volum-rezultat, care cumulativ și-au pierdut exclusivitatea datelor și nu mai beneficiază de protecție în baza brevetului și/sau a certificatului de protecție suplimentară și genericul/genericele acestuia, respectiv biosimilarul/biosimilarele acestuia îndeplinește/îndeplinesc condițiile de comercializare pe teritoriul României

Criterii de evaluare	Punctaj
1. Estimarea impactului bugetar	
1.1. Generice care au DCI compensată în Listă cu decizie de includere condiționată, biosimilare care au DCI compensată în Listă, cu decizii de includere condiționată, care generează mai mult de 30% economii față de medicamentul aflat în cost-volum/cost-volum-rezultat pentru generic, respectiv mai mult de 15% economii pentru biosimilar, per pacient, per an	30
2. Punctajul obținut de medicamentul cu DCI compensată în Listă pe decizia de includere condiționată în Listă, în baza căreia s-a încheiat un contract cost-volum/cost-volum-rezultat	65
TOTAL	95

Notă: Cele 65 de puncte au fost acordate în cazul raportului de evaluare a medicamentului cu **DC Eylea 40 mg/ml soluție injectabilă în flacon (DCI AFLIBERCEPTUM)** pentru indicația terapeutică: „Eylea este indicat la adulți pentru tratamentul afectării acuității vizuale determinată de neovascularizația coroidală miopică (NVC miopică)”, care face obiectul contractului cost-volum încheiat în urma **Deciziei Președintelui ANMDMR nr. 75/19.01.2023 de includere condiționată în Listă**. De asemenea, medicamentul cu **DC Eylea 40 mg/ml soluție injectabilă în seringă preumplută (DCI AFLIBERCEPTUM)**, este inclus în Listă în urma **Deciziei Președintelui ANMDMR nr. 1007/10.11.2023 de adăugare**, pentru indicația terapeutică: „Eylea este indicat la adulți pentru tratamentul afectării acuității vizuale determinată de neovascularizația coroidală miopică (NVC miopică)”.

4. CONCLUZIE

În concluzie, conform OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DC: Eydenzelt 40 mg/ml soluție injectabilă în flacon și Eydenzelt 40 mg/ml soluție injectabilă în seringă preumplută (DCI AFLIBERCEPTUM)** pentru indicația terapeutică: „Eydenzelt este indicat la adulți pentru tratamentul afectării acuității vizuale determinată de neovascularizația coroidală miopică (NVC miopică)”, 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, „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%”, Secțiunea C1, „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință”, G26 Afectiuni oculare cronice (glaucom, boli maculare, boli ale suprafeței oculare, boli corneene).

5. RECOMANDĂRI

Recomandăm **eliminarea adnotării cu semnul „Ω”** a medicamentului cu DCI *AFLIBERCEPTUM* din HG nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare, listat la poziția nr. 14 în cadrul Sublistei C, Secțiunea C1, G26 Afecțiuni oculare cronice (glaucom, boli maculare, boli ale suprafeței oculare, boli corneene).

Referințe bibliografice:

1. RCP Eylea (*Eylea, INN-Aflibercept*)
2. RCP Eydenzelt (*Eydenzelt, INN-aflibercept*)
3. EPAR Brilique (*Eylea, INN-aflibercept Assessment report Procedure No.: EMEA/H/C/002392/*)
4. EPAR Eydenzelt (*Eydenzelt, INN-aflibercept*)

Raport finalizat în data de: 21.08.2025

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU

Șef Serviciu SETS
Dr. Mihaela POPESCU