



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: FARICIMABUM

***INDICAȚIE: tratamentul pacienților adulți cu degenerescență maculară neovasculară
(umedă) legată de vârstă (nAMD)***

Data depunerii dosarului

19.05.2023

Numărul dosarului

15988

PUNCTAJ: 65



1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Faricimabum
1.2. DC: Vabysmo 120 mg/ml soluție injectabilă
1.3. Cod ATC: S01LA09
1.4. Data eliberării APP: 15.09.2022
1.5. Deținătorul de APP: Roche Registration GmbH, Germania
1.6. Tip DCI: DCI nou
1.7. Forma farmaceutică: emulsie în ambalaj unic-doză

Forma farmaceutică	soluție injectabilă
Concentrație	120 mg/ml
Calea de administrare	intravitreană
Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flac. din sticlă x 0,24 ml sol. sterilă și 1 ac bont cu filtru pentru transfer

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

Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flac. x 0,24 ml sol. sterilă
Concentrație	120 mg/ml
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	4145
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	4145

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică : Vabysmo este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu degenerescență maculară neovasculară (umedă) legată de vârstă (nAMD).

Doze și mod de administrare

Acest medicament trebuie administrat de un medic cu experiență în efectuarea injecțiilor intravitreene. Fiecare flacon trebuie utilizat exclusiv pentru tratamentul unui singur ochi.

Doze

Degenerescență maculară legată de vârstă (DMLV), forma neovasculară (umedă)

Doza recomandată este de 6 mg (0,05 ml soluție), administrată prin injectare intravitreană, primele 4 doze administrându-se la interval de 4 săptămâni (lunar).

Ulterior, se recomandă o evaluare a activității bolii, pe baza rezultatelor funcției vizuale și/sau modificărilor anatomice la 20 și/sau 24 de săptămâni de la inițierea tratamentului, astfel încât tratamentul să poată fi personalizat. **La pacienții fără activitate a bolii, trebuie luată în considerare administrarea faricimab la interval de 16 săptămâni (4 luni). La pacienții cu activitate a bolii, trebuie luat în considerare tratamentul la interval de 8 săptămâni (2 luni) sau 12 săptămâni (3 luni).** Există date limitate pentru intervalele de tratament mai scurte de 8 săptămâni între injecții. Vizitele pentru monitorizare în intervalul dintre administrări trebuie programate în funcție de starea clinică a pacientului și decizia medicului, dar nu există nicio cerință pentru monitorizarea lunară între injecții.

Durata tratamentului

Acest medicament este indicat pentru tratamentul pe termen lung. Dacă rezultatele vizuale și/sau anatomice indică faptul că pacientul nu obține niciun beneficiu prin continuarea tratamentului, administrarea trebuie întreruptă.

Omiterea sau întârzierea administrării dozelor

În cazul omiterii sau administrării cu întârziere a unei doze, pacientul trebuie să fie reevaluat de medic la următoarea vizită disponibilă și să continue administrarea în funcție de decizia medicului.

Mod de administrare

Doar pentru administrare intravitreană. Vabysmo trebuie verificat vizual înainte de administrare pentru detectarea eventualelor particule și modificări de culoare și dacă acestea sunt prezente, flaconul nu trebuie utilizat. Procedura de injecție intravitreană trebuie efectuată în condiții de asepsie, implicând utilizarea unui dezinfectant chirurgical pentru mâini, a unor câmpuri sterile și a unui blefarostat (sau echivalent) sterilizat. Antecedentele medicale ale pacientului privind reacțiile de hipersensibilitate trebuie evaluate cu atenție înainte de efectuarea procedurii intravitreene. Înainte de injecție trebuie administrat un anestezic adecvat și un bactericid topic cu spectru larg pentru a dezinfecta tegumentul periocular, pleoapa și suprafața oculară.

Acul pentru injecție trebuie introdus la 3,5 - 4,0 mm în spatele limbului, în cavitatea vitroasă, în direcția centrului globului ocular, evitându-se meridianul orizontal. Volumul de 0,05 ml se va injecta apoi lent; pentru injecțiile ulterioare se va utiliza o altă zonă sclerală.

După injecție, orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

În perioada imediat ulterioară injectării intravitreene, pacienții trebuie monitorizați pentru o eventuală creștere a presiunii intraoculare. Monitorizarea adecvată poate consta în verificarea perfuzării nervului optic sau tonometrie. Dacă este necesar, trebuie să fie disponibil echipament steril pentru efectuarea paracentezei. După injecția intravitreană, pacienții trebuie instruiți să raporteze fără întârziere orice simptome sugestive de endoftalmită (de exemplu, pierdere a vederii, durere oculară, roșeață oculară, fotofobie, vedere încețoșată).



Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienți cu vârsta de 65 de ani sau peste (vezi pct. 5.2). Datele de siguranță la pacienții cu DMLV, forma neovasculară (umedă), la pacienți cu vârsta mai mare de 85 de ani sunt limitate.

Insuficiența renală

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienți cu insuficiență renală.

Insuficiența hepatică

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienți cu insuficiență hepatică.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în indicațiile de DMLV, forma neovasculară (umedă) și EMD.

Precizare DETM

Reprezentantul autorizației de punere pe piață, Roche România SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI FARICIMABUM și DC Vabysmo 120 mg/ml soluție injectabilă pentru indicația terapeutică „*Vabysmo este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu degenerescență maculară neovasculară (umedă) legată de vârstă (nAMD)*”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 4, respectiv „*Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi.*”

Degenerescența maculară neovasculară (umedă) legată de vârstă (nAMD) – caracteristici, epidemiologie, management și tratament

Degenerescența maculară legată de vârstă (AMD) este o boală cronică, progresivă, multifactorială a maculei și o cauză principală a pierderii vederii centrale în rândul persoanelor cu vârsta peste 50 de ani.

nAMD (cunoscută și ca neovascularizarea maculară sau coroidală [CNV] secundară AMD) este o formă de AMD avansată care provoacă pierderea rapidă și severă a vederii. Se caracterizează prin proliferarea anormală a noilor vase de sânge în interiorul retinei sau în spațiile epitelului pigmentar subretinian sau spațiul subretinian (RPE). La nivelul membranelor neovasculare au loc scurgeri de lichid, lipide și sânge în retina exterioară, provocând adesea pierderea severă, ireversibilă a vederii centrale, în cazul lipsei tratamentului.

Epidemiologie

Prevalența nAMD crește odată cu vârsta, estimările din Statele Unite în 2011 variind de la 0,5% în rândul persoanelor cu vârsta de 65-69 de ani la 14,6% în rândul celor de 90 de ani sau mai mult. Dintre cele 253 de milioane de persoane din întreaga lume cu deficiențe de vedere, peste 10 milioane (4,1%) au fost cauzate de AMD.

În viitor, populația globală în vârstă de 60 de ani și peste va crește dramatic, ducând la o creștere semnificativă a prevalenței nAMD de la 23,47 milioane în 2010 la 80,44 milioane până în 2050.

Prezentare clinică și diagnostic

Pacienții cu nAMD prezintă, de obicei, o deficiență de vedere și pot avea modificări bruște ale acuității vizuale. Afecțiunea este diagnosticată pe baza rezultatelor examinării cu lampa cu fantă, angiografie cu fluoresceină și tomografie cu coerență optică (OCT).

Simptomele nAMD includ pierderea vederii centrale caracterizată prin metamorfopsie, scotoame și neclaritate, care afectează negativ citirea, conducerea, mobilitatea pacientului, recunoașterea feței și alte activități zilnice, inclusiv îngrijirea de sine. Diagnosticul nAMD se face clinic prin oftalmoscopie și tehnici de imagistică retiniană multimodală, care includ tomografia cu coerență optică (OCT) și angiografia cu fluoresceină a fundului de ochi (FFA).

Manifestarea clinică a nAMD include prezența lichidului subretinian (SRF) și/sau a lichidului intraretinian (IRF), hemoragie retiniană și subretiniană, îngroșarea retinei și dezlipirea epiteliului pigmentar. Fără tratament, progresia bolii are ca rezultat formarea unei cicatrici fibroase și, în consecință, reducerea severă a vederii.

Management și tratament

Scopul major al tratamentului este evitarea sau recuperarea pierderii vederii și, ulterior, menținerea acuității vizuale în timp, la pacienții cu nAMD. Anterior, terapia de fotocoagulare cu laser și terapia fotodinamică cu verteporfină au fost standardul de îngrijire și s-a dovedit că stabilizează, dar nu recuperează, vederea.

Introducerea terapiilor anti-VEGF a îmbunătățit semnificativ vederea și a schimbat gestionarea nAMD. Terapiile anti-VEGF: ranibizumab (Lucentis), aflibercept (Eylea) și brolucizumab (Beovu) sunt aprobate și utilizate pentru tratamentul nAMD în Statele Unite și Uniunea Europeană.

Cu toate că, introducerea terapiei anti-VEGF a dus la o îmbunătățire a vederii la pacienții cu nAMD, pentru majoritatea pacienților, paradigma actuală de tratament implică vizite frecvente la furnizorul de asistență medicală (HCP) și injecții intravitreale pentru menținerea rezultatelor de îmbunătățire a vederii. Acest lucru impune o povară considerabilă pacienților, familiilor acestora, îngrijitorilor și sistemului de sănătate.

Datele din practica clinică reală arată că mulți pacienți cu nAMD nu primesc tratament conform frecvenței recomandate de prospectul medicamentului utilizat, iar subtratamentul în practica clinică poate duce la câștiguri mai mici ale acuității vizuale comparativ cu cele observate în studiile clinice. Deși terapia anti-VEGF este pilonul actual de tratament, nAMD reprezintă o boală multifactorială, VEGF fiind doar unul dintre factorii cheie; eficacitatea susținută în timp cu mai puține injecții poate fi realizată prin țintirea unor factori suplimentari de angiogeneză, cum ar fi Ang-2.

În plus, nAMD are o componentă inflamatorie care nu este complet abordată de terapiile anti-VEGF. Prin urmare, sunt necesare tratamente noi și mai durabile care vizează căi suplimentare de acțiune față de cele mediate de VEGF, pentru a oferi rezultate ale îmbunătățirii acuității vizuale cu doze mai puțin frecvente, care să fie cel puțin la fel de eficiente ca cele obținute cu regimurile de monoterapie anti-VEGF cu administrare frecventă.



Eficacitate și siguranță clinică – DMLV forma neovasculară (umedă)

Siguranța și eficacitatea faricimab au fost evaluate în cadrul a două studii de non-inferioritate, randomizate, multicentrice, dublu-orb, controlate cu comparator activ, cu durata de 2 ani, efectuate la pacienți cu DMLV forma neovasculară (umedă), intitulate TENAYA și LUCERNE. În aceste studii au fost înrolați, în total, 1329 de pacienți, dintre care la 1326 s-a administrat cel puțin o doză de medicament (664 tratați cu faricimab). Pacienții au avut vârste cuprinse între 50 și 99 de ani [deviație standard; DS], vârsta medie fiind de 75,9 [8,6] ani.

În ambele studii, pacienții au fost randomizați în raport de 1:1 într-unul din cele două brațe de tratament:

- Faricimab 6 mg, la interval de până la 16 săptămâni, după patru doze inițiale administrate lunar
- Aflibercept 2 mg la interval de 8 săptămâni, după trei doze inițiale administrate lunar

După primele patru doze administrate lunar (în săptămânile 0, 4, 8 și 12), pacienții randomizați în brațul de tratament cu faricimab au urmat o schemă de administrare la intervale de 16, 12 sau 8 săptămâni, în funcție de evaluarea activității bolii în săptămânile 20 și 24, pe baza unor criterii vizuale și anatomice obiective prespecificate, precum și pe baza evaluării clinice a medicului curant. Pacienții au continuat tratamentul la aceste intervale fixe de administrare până în săptămâna 60, fără a li se administra terapie suplimentară.

Rezultate

Ambele studii au demonstrat eficacitatea tratamentului conform criteriului de evaluare principal, definit prin modificarea medie față de inițial a AVOC (acuitatea vizuală optim corectată), calculată ca medie a rezultatelor de la vizitele din săptămânile 40, 44 și 48 și măsurată pe baza scorului utilizat în Studiul Retinopatiei Diabetice Tratate Precoce (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, ETDRS*) (tabelul 1). În ambele studii, pacienții tratați cu faricimab la intervale de până la Q16W au prezentat modificări non-inferioare ale AVOC față de valorile inițiale, comparativ cu ale pacienților tratați cu aflibercept Q8W. Îmbunătățirile față de AVOC inițială în săptămâna 48 sunt prezentate în Figura 1.

Procentele de pacienți aflați sub tratament în săptămâna 48 în studiul TENAYA și, respectiv, LUCERNA, în funcție de diferitele intervale de administrare ale tratamentului, au fost următoarele:

- Q16W, 46% și 45%
- Q12W, 34% și 33%
- Q8W, 20% și 22%.

Tabelul nr.1: Rezultatele privind eficacitatea la vizitele de evaluare pe baza criteriului principal în studiile TENAYA și LUCERNE

Rezultate privind eficacitatea	TENAYA		LUCERNE	
	Faricimab până la Q16W N = 334	Aflibercept Q8W N = 337	Faricimab până la Q16W N = 331	Aflibercept Q8W N = 327
Modificarea medie a AVOC față de nivelul inițial, măsurată prin scorul literelor ETDRS (ÎI 95%)	5,8 (4,6, 7,1)	5,1 (3,9, 6,4)	6,6 (5,3, 7,8)	6,6 (5,3, 7,8)
Diferența în valoarea medie a LS (ÎI 95%)	0,7 (-1,1, 2,5)		0,0 (-1,7, 1,8)	
Proporția pacienților cu o creștere a acuității vizuale de ≥ 15 litere față de nivelul inițial (proporție ponderată prin CMH, ÎI 95%)	20,0% (15,6%, 24,4%)	15,7% (11,9%, 19,6%)	20,2% (15,9%, 24,6%)	22,2% (17,7%, 26,8%)
Diferența între proporțiile ponderate CMH (ÎI 95%)	4,3% (-1,6%, 10,1%)		-2,0% (-8,3%, 4,3%)	
Proporția pacienților care nu au prezentat o scădere a acuității vizuale de ≥ 15 litere față de nivelul inițial (proporție ponderată prin CMH, ÎI 95%)	95,4% (93,0%, 97,7%)	94,1% (91,5%, 96,7%)	95,8% (93,6%, 98,0%)	97,3% (95,5%, 99,1%)
Diferența între proporțiile ponderate CMH (ÎI 95%)	1,3% (-2,2%, 4,8%)		-1,5% (-4,4%, 1,3%)	

^aMedia pe săptămânile 40, 44 și 48

AVOC: Acuitate Vizuală Optim Corectată

ETDRS: Studiul Retinopatiei Diabetice Tratatate Precoce (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*)

ÎI: interval de încredere

LS: cele mai mici pătrate (*least squares*)

CMH: Metoda Cochran–Mantel–Haenszel; un test statistic prin care se generează o estimare a unei corelații cu rezultat binar, utilizat pentru evaluarea variabilelor categorice.

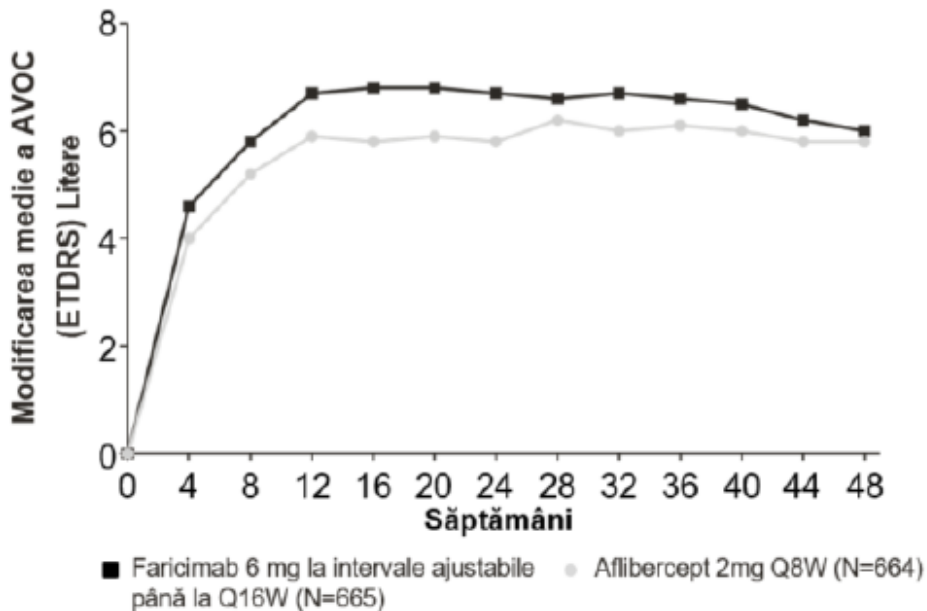


Figura 1: Modificarea medie a acuității vizuale de la momentul inițial în săptămâna 48; date combinate din studiile TENAYA și LUCERNE

În ambele studii TENAYA și LUCERNE, îmbunătățirile AVOC și GSC față de valorile inițiale în săptămâna 60 au fost comparabile între cele două brațe de tratament și au corespuns cu cele observate în săptămâna 48. Rezultatele privind eficacitatea în toate subgrupurile evaluabile (de exemplu, în funcție de vârstă, sex, rasă, acuitate vizuală inițială, tipul leziunii, dimensiunea leziunii) din fiecare studiu și în cadrul analizei datelor cumulate din studii au fost consecvente cu rezultatele de la nivelul populațiilor totale.

În cadrul studiilor, faricimab administrat până la Q16W a demonstrat îmbunătățirea rezultatelor conform criteriului prespecificat de evaluare a eficacității, reprezentat de modificarea medie a scorului compus inițial la Chestionarul de evaluare a funcției vizuale al Institutului oftalmologic național (National Eye Institute Visual Function Questionnaire, NEI VFQ-25) până în săptămâna 48, îmbunătățire care a fost comparabilă cu cea obținută în grupul cu aflibercept Q8W și a depășit pragul de 4 puncte. Amplitudinea acestor modificări corespunde unui câștig de 15 litere în AVOC.

Incidența evenimentelor adverse oculare în ochiul studiat a fost de 38,3% și 37,2%, iar cea a evenimentelor adverse non-oculare a fost de 52,1% și 54,8%, până în săptămâna 48 în brațele tratate cu faricimab și, respectiv, aflibercept.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS

Comisia de Transparență prin avizul adoptat la data de 18 ianuarie 2023, ca urmare a evaluării medicamentului VABYSMO (faricimab), ca terapie de primă linie pentru pacienții adulți cu degenerescență maculară legată de vârstă (nAMD) exudativă subfoveolară, a acordat un:

- **beneficiu important** în tratamentul degenerescenței maculare exudativă subfoveolară legată de vârstă (nAMD) la pacienții adulți.
- **beneficiu insuficient** în alte cazuri.

Luând în considerare:

- demonstrarea, după un an de tratament, a noninferiorității VABYSMO (faricimab, conform unui regim de administrare personalizat QW8/QW12/QW16) față de EYLEA (aflibercept, conform unei administrări fixe la Q8W), în ceea ce privește criteriul acuității vizuale, în două studii de fază III, randomizate, dublu-orb, la pacienții adulți cu AMD neovasculară retrofoveolară și naivi la tratament;
- lipsa comparației între faricimab administrat după un regim personalizat față de aflibercept administrat după un regim „Treat-and-Extend”;
- absența unei demonstrații solide a unui impact suplimentar asupra calității vieții sau a procesului de îngrijire a pacientului (în special în ceea ce privește reducerea frecvenței injecțiilor) în comparație cu alternativele disponibile;
- toleranță comparabilă cu cea a afliberceptului;

Comisia consideră că VABYSMO (faricimab), soluție injectabilă, nu oferă nicio îmbunătățire a beneficiului real (ASMR V) în comparație cu EYLEA (aflibercept), soluție injectabilă în seringă preumplută, la adulți, în tratamentul degenerescenței maculare neovasculare subfoveolare legată de vârstă (nAMD).

NICE

Ghidul de evaluare publicat la data de 29 iunie 2022 face următoarele recomandări:

Faricimab este recomandat ca o opțiune pentru tratamentul degenerescenței maculare umede legată de vârstă la adulți, numai dacă:

- ochiul are o acuitate vizuală cel mai bine corectată între 6/12 și 6/96;
- nu există leziuni structurale permanente ale foveei centrale;
- dimensiunea leziunii este de 12 zone de disc sau mai puțin în cea mai mare dimensiune liniară;
- există semne de progresie recentă a bolii (de exemplu, creșterea vaselor de sânge, așa cum arată angiografia cu fluoresceină, sau modificări recente ale acuității vizuale);
- firma furnizează faricimab conform aranjamentului comercial.

Dacă pacienții și clinicienii lor consideră faricimab ca fiind unul din tratamentele adecvate (incluzând aflibercept și ranibizumab), se va alege tratamentul cel mai puțin costisitor. Se vor lua în considerare costurile de administrare, doza, prețul pe doză și acordurile comerciale încheiate.

Tratamentul cu faricimab se va continua numai dacă se menține un răspuns adecvat la tratament. Criteriile de oprire ar trebui să includă deteriorarea persistentă a acuității vizuale și modificările anatomice ale retinei.

Comisia a făcut aceste recomandări pe baza următoarelor considerente:

- Degenerescenta maculară umedă legată de vârstă este de obicei tratată cu aflibercept sau ranibizumab, care sunt deja recomandate de NICE pentru tratarea degenerescentei maculare umede asociate cu vârsta. Faricimab este o altă opțiune de tratament care acționează într-un mod similar.
- Dovezile din studiile clinice arată că faricimab este la fel de eficient ca aflibercept. O comparație indirectă a faricimabului cu ranibizumab sugerează, de asemenea, o eficacitate clinică similară.
- O comparație a costurilor sugerează că faricimab are costuri și beneficii generale pentru sănătate similare cu aflibercept sau ranibizumab. În concluzie, faricimab este recomandat pentru tratamentul degenerescentei maculare umede legată de vârstă dacă este utilizat la aceeași populație de pacienți ca aflibercept și ranibizumab.

SMC

Conform avizului SMC nr. 2512/04.11.2022, faricimab este acceptat pentru a fi utilizat în cadrul NHS Scotland pentru tratamentul pacienților adulți cu degenerescentă maculară neovasculară (umedă) legată de vârstă (nAMD).

Faricimab reprezintă o opțiune suplimentară de tratament din clasa terapeutică a agenților antineovascularizație pentru această indicație.

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

IQWIG/G-BA

Concluziile raportului de evaluare IQWIG A22-110/11.01.2023 referitoare la probabilitatea și amploarea beneficiului adițional al faricimab comparativ cu terapia de comparație adecvată (ACT), pentru indicația de la punctul 1.9 sunt prezentate în tabelul nr. 2 de mai jos.

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

<i>Indicație</i>	<i>Terapia de comparație adecvată^a</i>	<i>Probabilitatea și amploarea beneficiului adițional</i>
<i>Pacienți adulți cu degenerescentă maculară neovasculară (umedă).</i>	<i>Ranibizumab sau Aflibercept</i>	<i>Beneficiul adițional nu este dovedit.</i>

a. Este prezentată terapia comparativă adecvată specificată de G-BA. În acele cazuri în care compania a putut selecta o terapie de comparație dintre mai multe alternative terapeutice, terapia de comparație respectivă, selectată de către companie este marcată cu caractere albine.

Decizia G-BA publicată la data de 11.05.2023 referitoare la beneficiul adițional al terapiei cu faricimab în raport cu terapia de comparație adecvată (ACT), la pacienții adulți cu degenerescență maculară neovasculară (umedă) legată de vârstă (nAMD), este astfel:

Terapia de comparație adecvată: Ranibizumab sau aflibercept.

Amplimea și probabilitatea beneficiului suplimentar al faricimab comparativ cu ACT: **un beneficiu adițional nu este dovedit.**

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

SC Roche România SRL a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Faricimabum, pentru indicația de la punctul 1.9, este rambursat în **7 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie (8 state în total)**, după cum urmează: Austria, Croația, Danemarca, Finlanda, Germania, Olanda și Slovenia.

4. COSTURILE TERAPIEI

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

„c) **comparator** - un medicament aferent unei **DCI care se află în Lista** cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, care are **aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat, după caz. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost-volum- rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată.**



Cele 2 terapii anti-VEGF rambursate în Listă, respectiv aflibercept (Eylea) și brolucizumab (Beovu), corespund definiției comparatorului, având următoarele protocoale terapeutice elaborate și aprobate conform OMS 564/499/2021 actualizat, prezentate mai jos:

„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 316 cod (S01LA06): DCI BROLUCIZUMABUM*”

*) Introdus prin O. Nr. 1.206/233/2022 de la data de 26 aprilie 2022.

I. Indicație terapeutică (face obiectul unui contract cost volum)

Brolucizumab (BEOVU) este indicat la adulți pentru tratamentul 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 bolilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

Pacienți adulți cu afecțiunile retiniene menționate în RCP-ul produsului, respectiv Degenerescența maculară legată de vârstă-forma neovasculară/umedă.

III. Criterii de excludere/Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă brolucizumab sau la oricare dintre excipienți

Infecție oculară sau perioculară activă sau suspectată

Inflamație intraoculară activă, severă

IV. Tratament. Doze și Mod de administrare

Brolucizumab se administrează numai sub formă de injecții intravitreene.

Brolucizumab trebuie administrat de către un medic oftalmolog cu experiență în injectarea intravitreană.

Doza recomandată este de brolucizumab 6 mg (echivalent cu 0,05 ml soluție), administrată ca injecție 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). Intervalul dintre administrarea a două doze de Brolucizumab în timpul tratamentului de întreținere nu trebuie să fie mai scurt de 8 săptămâni.

Dacă parametrii vizuali și anatomici indică faptul că pacientul nu are beneficii în urma tratamentului continuu, administrarea de Brolucizumab trebuie întreruptă...(...)",

„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 bolilor 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 bolilor 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 426 (conform clasificării internaționale a bolilor 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. Degenerescența maculară legată de vârstă (DMLV) forma neovasculară (umedă)



1. Doza recomandată de Afliberceptum este de 2 mg , echivalent cu 50 microlitri.
2. 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.
3. 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 prelungeste", crescând intervalele de injecție 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 injecție.
Nu au fost studiate intervale de tratament între injecții mai lungi de patru luni sau mai mici de 4 săptămâni, conform rcp. (...)"

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

Costul terapiei - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional ca medicamentul evaluat, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică. **Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici.** Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici",

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

Calculul costurilor terapiei cu VABYSMO

Conform RCP: Doza recomandată este de 6 mg (0,05 ml soluție), administrată prin injecție intravitreană, primele 4 doze administrându-se la interval de 4 săptămâni (lunar). Ulterior, se recomandă o evaluare a activității bolii, pe baza rezultatelor funcției vizuale și/sau modificărilor anatomice la 20 și/sau 24 de săptămâni de la inițierea tratamentului, astfel încât tratamentul să poată fi personalizat. La pacienții fără activitate a bolii, trebuie luată în considerare administrarea faricimab la interval de 16 săptămâni (4 luni). La pacienții cu activitate a bolii, trebuie luat în considerare tratamentul la interval de 8 săptămâni (2 luni) sau 12 săptămâni (3 luni).



Pacienți fără activitate a bolii

An 1: Di (doză încărcare) - 4fl.

Dm (doză menținere) – 2 fl. (administrată la interval de 4 luni)

A 2+3: Dm – 6 fl.

Total: 12 fl x 4145 lei = 49740 lei.

Pacienți cu activitate a bolii

An 1: Di – 4 fl.

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

A 2+3: Dm – 8 fl.

Total: 14 fl x 4145 lei = 58030 lei.

Calculul costurilor terapiei cu BEOVU

Conform RCP:

Inițierea terapiei – încărcare: Doza recomandată este de 6 mg brolicizumab (0,05 ml soluție), administrată ca injecție intravitreană, la interval de 4 săptămâni (lunar) pentru primele 3 doze. Se recomandă să se efectueze o evaluare a activității bolii la 16 săptămâni (4 luni) de la începerea tratamentului.

Terapie de întreținere: 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).

Pacienți fără activitate a bolii

An 1: Di – 3 fl.

Dm – 3 fl. (administrată la interval de 3 luni)

A 2+3: Dm – 8 fl.

Total: 14 fl x 3009,37 lei = 42131,18 lei.

Pacienți cu activitate a bolii

An 1: Di – 3 fl.

Dm – 4 fl. (administrată la interval de 2 luni)

A 2+3: Dm – 12 fl.

Total: 19 fl x 3009,37 lei = 57178,03 lei.

Calculul costurilor terapiei cu EYLEA

Conform RCP: Doza recomandată de Eylea este de 2 mg aflibercept, echivalent cu 0,05 ml.

Tratamentul cu Eylea este inițiat cu o injecție o dată pe lună, pentru 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 „tratament și extindere”, crescând intervalele de injectare în incrementuri de 2 sau 4 săptămâni, astfel încât rezultatele vizuale și/sau anatomice să fie menținute stabile.

Pacienți fără activitate a bolii

An 1: Di – 3 fl.

Dm – 3 fl. (administrată în incrementuri de 4 săptămâni, respectiv la interval de 3 luni, după primul interval de prelungire de 2 luni)

A 2+3: Dm – 8 fl.

Total: 14 fl x 3101,24 lei = 43417,36 lei.

Pacienți cu activitate a bolii

An 1: Di – 3 fl.

Dm – 4 fl. (administrată la interval de 2 luni)

A 2+3: Dm – 12 fl.

Total: 19 fl x 3101,24 lei = 58923,56 lei.

Făcând referire la cohorta prevalentă de pacienți cu nAMD inclusă în studiul comparativ „*Clinical and economic burden of neovascular age-related macular degeneration by disease status: a US claims-based analysis, J Manag Care Spec Pharm. 2021*” (13), din totalul de 6076 de pacienți cu nAMD: 60,1%, 17,2% și 5,9% au avut CNV activă, CNV inactivă și, respectiv, stadiul de boală cicatricială inactivă, iar restul de 16,8% au avut un stadiu nespecificat de boală (1021 pacienți). Luând în considerare doar pacienții cu stadiu specificat al bolii, respectiv 5055 pacienți, vom obține un procent de 72,25% pacienți cu CNV activă și 27,75% pacienți cu CNV inactivă. Aceste ponderi de pacienți le vom lua în considerare în calculul costurilor terapiei.

Conform EPAR VABYSMO, dintre cele 253 de milioane de persoane din întreaga lume cu deficiențe de vedere (3,14% din populația globului)(14), peste 10 milioane (4,1%) au fost cauzate de AMD. Raportat la populația României de 19.038.098 persoane (10), se obține un număr de 597.796 de pacienți cu deficiențe de vedere, dintre care 24510 pacienți cu deficiențe cauzate de AMD. Aproximativ 10% dintre pacienții cu AMD dezvoltă boală neovasculară, respectiv 2451 pacienți (11) – reprezentând numărul estimat de pacienți cu nAMD din România, pe care-l vom lua în considerare în calculul costurilor terapiei.

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

DCI	DC	Ambalaj	PAM/amb (lei)	Pondere (%)		Cost terapie 3 ani (lei)/pacient	Nr. estimat pacienți	Cost terapie 3 ani/nr.estimat pacienți
Faricimabum	Vabysmo 120 mg/ml soluție injectabilă	Cutie x 1fl x 0,24 ml sol.sterilă	4145	Pacienți fără activitate a bolii	27,75	49740	2451	33.830.785,35
				Pacienți cu activitate a bolii	72,25	58030	2451	102.762.280,40
Brolucizumabum	Beovu 120 mg/ml sol.inj în ser. preumplută	Cutie x 1fl x 0,165 ml sol.sterilă	3009,37	Pacienți fără activitate a bolii	27,75	42131,18	2451	28.655.627,41
				Pacienți cu activitate a bolii	72,25	57178,03	2451	101.253.571,50
Afliberceptum	Eylea 40 mg/ml soluție injectabilă	Cutie x 1 fl cu sol.inj.	3101,24	Pacienți fără activitate a bolii	27,75	43417,36	2451	29.530.426
				Pacienți cu activitate a bolii	72,25	58923,56	2451	104.344.639

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

DCI	DC	Cost total terapie 3 ani/nr.estimat pacienți	Costuri față de comparator (%)
Faricimabum	Vabysmo 120 mg/ml soluție injectabilă	136.593.065,80	-
Brolucizumabum	Beovu 120 mg/ml sol.inj. în seringă preumplută	129.909.198,90	+ 5,15
Afliberceptum	Eylea 40 mg/ml soluție injectabilă	133.875.065	+ 2,03

Calculul costurilor terapiei cu DCI Faricimabum pentru o perioadă de 3 ani calendaristici, per pacient, relevă costuri de până la 3% față de cel puțin unul din comparatorii validați, respectiv un **impact bugetar neutru**.

5. PUNCTAJUL OBTINUT

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

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit clasificarea BT 1 - major/important din partea HAS	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP, din partea autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere că beneficiază de compensare în Marea Britanie fără restricții comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS și documentația aferentă	15
2.6. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) nu demonstrează beneficiu terapeutic adițional față de comparator sau beneficiul este mai mic față de comparator sau pentru care nu s-a emis raport de evaluare	0
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România	
3.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, compensate în 8 - 13 state membre ale UE și Marea Britanie	20
4. Costurile terapiei	
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, cu impact bugetar neutru față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului, care generează între 5% economii și până la 3% costuri	15
TOTAL	65

6. CONCLUZII

- Degenerescenta maculară legată de vârstă (AMD) este principala cauză a pierderii vederii la pacienții peste 50 de ani. Dintre formele severe de AMD, formele exudative sau neovasculare (nAMD) sunt responsabile pentru cel mai mare număr de pierderi severe ale acuității vizuale.
- VABYSMO 120 mg/mL (faricimab), soluție injectabilă în seringă preumplută reprezintă un un tratament cu intenție curativă, de primă linie, pentru degenerescenta maculară legată de vârstă exudativă subfoveală la pacienții adulți.
- Raportul risc/beneficiu este unul important.
- Există alternative terapeutice.
- Lipsa impactului suplimentar demonstrat față de aflibercept asupra morbidității pe criteriul funcțional (acuitatea vizuală) după un an de tratament, datorită demonstrației de noninferioritate față de aflibercept, fără demonstrarea superiorității față de comparator.
- Lipsa comparației între faricimab administrat după un regim personalizat față de aflibercept administrat după un regim „Treat-and-Extend”.

În concluzie, conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Faricimabum și DC Vabysmo 120 mg/ml soluție injectabilă, pentru indicația „*Vabysmo este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu degenerescentă maculară neovasculară (umedă) legată de vârstă (nAMD)*”, întrunește punctajul de **includere condiționată** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, SUBLISTA C, SECȚIUNEA C1, G26 Boli degenerative ale ochiului (glaucom și boli maculare).*

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Faricimabum și DC Vabysmo 120 mg/ml soluție injectabilă pentru indicația terapeutică „*Vabysmo este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu degenerescentă maculară neovasculară (umedă) legată de vârstă (nAMD)*”.



Referințe bibliografice:

1. RCP VABYSMO (*Vabysmo, INN-Faricimab (europa.eu)*)
2. EPAR VABYSMO (*Vabysmo, INN-faricimab (europa.eu)*)
3. AVIZ HAS (*VABYSMO 120 mg/mL, (has-sante.fr)*)
4. NICE GUIDANCE (*Faricimab for treating wet age-related macular degeneration (nice.org.uk)*)
5. SMC ADVICE (*faricimab-vabysmo-abb-final-nov-2022-for-website.pdf (scottishmedicines.org.uk)*)
6. RAPORT IQWIG (*A22-110 - Faricimab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0 (iqwiq.de)*)
7. DECIZIE G-BA (*Beschluss (g-ba.de)*)
8. RCP BEOVU (*Beovu, INN-brolucizumab (europa.eu)*)
9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8965014/>
10. INS 2022 (https://insse.ro/cms/sites/default/files/com_presa/com_pdf/poprez_ian2022r_0.pdf)
11. *Wet Age-Related Macular Degeneration (Wet AMD) - StatPearls - NCBI Bookshelf (nih.gov)*
12. RCP EYLEA (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221209157938/anx_157938_ro.pdf)
13. *Clinical and economic burden of neovascular age-related macular degeneration by disease status: a US claims-based analysis, J Manag Care Spec Pharm. 2021 Sep;27(9):1260-1272 (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34464210/)*
14. https://ophthalmology.bayer.com/sites/g/files/vrxlpx956/files/2020-03/OptiSight_TE_Educational%20slide%20deck_globally%20approved.pdf

Raport finalizat în data de: 14.09.2023

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu