



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: AFLIBERCEPTUM

INDICAȚIE:

**TRATAMENTUL AFECTĂRII ACUITĂȚII VIZUALE
DETERMINATĂ DE EDEMUL MACULAR DIABETIC**

Data depunerii dosarului

13.05.2015

Număr dosar

26080

PUNCTAJ: 62



MINISTERUL SĂNĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: AFLIBERCEPTUM

1.2. DC: EYLEA

1.3 Cod ATC: L01XE11

1.4. Data eliberării APP: 22.11.2012

1.5. Detinatorul de APP: Glaxo Group Limited

1.6. Tip DCI: Nou

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

Forma farmaceutică	Soluție injectabilă
Concentrația	40 mg/ml
Calea de administrare	Intravitroasă
Mărimea ambalajului	un flacon soluție injectabilă 4mg/100 microlitri

1.8. Pret (RON)

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	CANAMED 4003,81 RON Preț de peste la MS 400 mg-3507,43 RON
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	CANAMED 4003,81 RON Preț de peste la MS 400 mg-3507,43 RON

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP

Indicație terapeutică	Doza zilnică minimă	Doza zilnică maximă	Doza zilnică medie (DDD)	Durata medie a tratamentului conform RCP
Eylea este indicată la adulți pentru tratamentul afectării acuității vizuale determinată de edemul macular diabetic (EMD)	2 mg echivalent cu 50 microlitri	2 mg	2 mg	Tratamentul este inițiat cu o injecție administrată lunar, timp de 5 luni consecutiv, urmat de o injecție la fiecare două luni. După primele 12 luni intervalul de tratament poate fi extins pe baza rezultatelor asupra funcției vizuale și/sau a modificărilor anatomice.





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. HAS

Autoritățile competente franceze au evaluat tehnic medicamentul cu DCI Afliberceptum pe baza datelor obținute, în principal, din două studii clinice VIVID și VISTA, randomizate, multicentrice, dublu-orb, controlate activ la care au participat 862 pacienți diagnosticați cu edem macular diabetic (EMD). Dintre aceștia, 576 au fost randomizați în grupurile de tratament cu Eylea (raport CT 14030/18.03.2015). S-au utilizat 3 regimuri de dozare:

- ◆ 2 mg Eylea la intervale de 8 săptămâni, după administrarea unei injecții lunare timp de 5 luni (Eylea 2Q8);
- ◆ 2 mg Eylea la intervale de 4 săptămâni (Eylea 2Q4);
- ◆ foto-coagulare cu laser macular (control activ).

Obiectivul principal de eficacitate, urmărit în ambele studii, a fost modificarea Acuității Vizuale Optim Corectate (AVOC) de la momentul inițial până în săptămâna 52, măsurată prin scorul literelor ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*).

În ambele grupuri (Eylea 2Q8 respectiv 2Q4) a fost demonstrată eficacitatea superioară statistic față de grupul de control (tratament cu laser) prin:

- modificarea medie AVOC măsurată prin scorul literelor ETDRS (la 52 săptămâni): 10,7 (Eylea 2Q8, N=135/VIVID respectiv N=151/VISTA) față de 1,2 (grupul de control) și 10,5 (Eylea 2Q4, N=136/VIVID) respectiv 12,5 (Eylea 2Q4, N=154/VISTA) comparativ cu 0,2 (grupul de control);
- procentul pacienților care au câștigat cel puțin 15 litere din AVOC față de momentul inițial: 33% (Eylea 2Q8/VIVID), 31% (Eylea 2Q8/VISTA) și 32% (Eylea 2Q4/VIVID), 42% (Eylea 2Q4/VISTA) comparativ cu 9% respectiv 8% (grupurile laser).

Opțiunile actuale, de primă linie, pentru tratamentul EMD sunt: fotocoagularea cu laser și medicamentele anti-VEGF. Terapia va fi inițiată (în practica franceză) numai dacă nivelul acuității vizuale este $\leq 5/10$ (sau $\leq 6/10$ conform recomandărilor publicate în anul 2012 de Colegiul medicilor oftalmologi). Patologia diabetică trebuie optimizată anterior administrării medicamentului afliberceptum.

Lipsa unor date specifice nu a permis recomandarea Eylea pentru tratamentul edemului macular diabetic care prezintă componente focale și difuze.

Comisia de Transparență recomandă afliberceptum, ca tratament de primă linie, pentru pacienții care nu pot beneficia de terapia cu laser (prezintă acuitate vizuală redusă, mai mică sau egală cu 5/10 datorată EMD; forme difuze sau scurgeri apropiate de centrul maculei) și/sau pacienților pentru care tratamentul diabeticului a fost optimizat. Se menționează că beneficiu terapeutic al medicamentului Eylea este **important** numai în aceste situații, pentru alte cazuri, fiind considerat **insuficient**.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

2.2. NICE

Nu fost publicat raportul de evaluare tehnică pentru medicamentul cu DCI Afliberceptum de către Grupul de Experti din cadrul Institutului Național de Excelență în Sănătate și Îngrijiri Medicale pentru indicația tratamentul afectării acuității vizuale, determinată de edemul macular diabetic.

2.3. SMC

Medicamentul cu DCI Afliberceptum a fost evaluat tehnic de Consorțiul Scoțian al Medicamentelor (în baza celor două studii clinice VIVID și VISTA). Acesta a recomandat utilizarea pentru tratarea afectării acuității vizuale determinată de edemul macular diabetic, **numai** la pacienții care prezintă un scor al literelor ETDRS ≤ 75 (1003/14).

O altă restricție discutată a vizat rambursarea; pacienții pot beneficia de acest tratament numai printr-un program special (intitulat *Patient Access Scheme*) în care medicamentele au prețuri egale sau chiar mai mici comparativ cu sistemul național de sănătate NHS Scotland.

2.4. IQWiG/GB-A

Autoritățile competente germane recomandă (A15-05/2015) **utilizarea fără restricții** a medicamentului cu DCI Afliberceptum pentru tratamentul afectării vizuale datorate edemului macular diabetic. Studiile întreprinse au demonstrat că medicamentul aflibercept nu prezintă un beneficiu terapeutic suplimentar comparativ cu medicamentul ranibizumab.

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Medicamentul este rambursat în 15 țări ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Cipru, Danemarca, Finlanda, Italia, Letonia, Lituania, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Portugalia, Slovenia, Spania, Suedia.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

4. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR CLINICE PRIVIND TRATAMENTUL AFECTĂRII ACUITĂȚII VIZUALE DETERMINATĂ DE EDEMUL MACULAR DIABETIC ȘI DATE PRIVIND COSTURILE MEDICAMENTULUI

Societatea Americană pentru Diabet recomandă în standardele de îngrijiri medicale (publicate în anul 2015) următoarele două metode de tratament pentru edemul macular diabetic:

- foto-coagularea prin laser (nivel de evidență A);
- factori endoteliali anti-vasculari de creștere VEGF (nivel de evidență A).

În articolul intitulat „*New Approaches for the treatment of Diabetic Macular Oedema*” (publicat în anul 2012 în revista științifică *Eye*) se menționează că terapiile anti-VEGF pentru edemul macular diabetic includ următoarele medicamente: afliberceptum, pegaptanibum, bevacizumabum (utilizat în practica medicală off-label) și ranibizumabum.

Tratamentele actuale în edemul macular diabetic (conform unui articol publicat în revista BMJ, 2013) sunt:

- foto-coagularea prin laser – eficace pentru păstrarea vederii, dar care nu poate fi folosită dacă vederea a fost pierdută sau dacă pacienții prezintă ischemie periferică; dintre reacțiile adverse sunt menționate: defecte ale câmpului vizual, fibroza retinei, cicatrici produse de laser;
- steroizi intravitreali au efect antiinflamator puternic – triamcinolonum, fluocinolon acetone, dexamethasonum;
- medicația anti-VEGF are o eficacitate superioară terapiei prin laser și este considerată tratamentul de elecție în EMD- bevacizumabum, ranibizumabum, aflibercept.

Medicamentele care ar putea fi considerate comparatori pentru afliberceptum, conform OMS 861/2014 cu modificările și completările ulterioare sunt: bevacizumabum și ranibizumabum.

În data 11 martie 2013 a fost publicat un comunicat de presă al ANMDM, prin care se precizează că utilizarea medicamentului Avastin (bevacizumabum) în oftalmologie se face off-label, în afara indicației terapeutice specificate de producător, dar prin consensul specialiștilor oftalmologi. Indicația principală este Degenerescenta Maculară Legată de Vârstă forma neovasculară; în prezent există o paletă mai largă de afecțiuni ale retinei la care Avastinul și-a demonstrat eficiența: edemul macular din diabetul zaharat și cel din ocluziile venoase retiniene, retinopatiile proliferative, glaucomul secundar neovascular, corioretinopatia seroasă central recidivată etc.).

Medicamentul cu DCI ranibizumabum nu se regăsește 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*, aprobată prin Hotărâre a Guvernului.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

5. PUNCTAJ

Pacienți care nu pot beneficia de terapia laser și la care tratamentul diabetului a fost optimizat

Criterii de evaluare	Punctaj	Total
1. Evaluări HTA internaționale		
1.1.HAS - BT 1	15	37
1.2.NICE–nu există raport pentru această indicație SMC - aviz pozitiv cu restricții	7	
1.3 IQWIG/GB-A – aviz pozitiv fără restricții	15	
2. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE –15 țări	25	25
3. Costurile terapiei	0	0
TOTAL PUNCTAJ	62 puncte	

Alte categorii de pacienți

Criterii de evaluare	Punctaj	Total
1. Evaluări HTA internaționale		
1.1.HAS - BT 2	7	29
1.2.NICE–nu există raport pentru această indicație SMC - aviz pozitiv cu restricții	7	
1.3 IQWIG/GB-A – aviz pozitiv fără restricții	15	
2. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE –15 țări	25	25
3. Costurile terapiei	0	0
TOTAL PUNCTAJ	54 puncte	

6. CONCLUZII

Conform OMS 861/2014, DCI Afliberceptum **întreține punctajul de admitere 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, pentru indicația: afectarea acuității vizuale determinată de edemul macular diabetic, dacă nu se poate utiliza terapia de fotocoagulare laser, iar tratamentul diabetului a fost optimizat.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

7. RECOMANDĂRI

Edemul Macular Diabetic reprezintă principala cauză de orbire în rândul populației și apare mai ales la persoanele cu vârsta cuprinsă între 40 și 69 de ani (frecvența este similară la bărbați și femei), este o patologie costisitoare care are efect negativ asupra stării de sănătate și calității vieții pacienților.

Întrucât în România nu există alternative terapeutice pentru pacienții cu EMD, incluse în lista medicamentelor rambursate în sistemul asigurărilor sociale de sănătate, recomandăm elaborarea unui protocol de tratament al afectării acuității vizuale determinată de edemul macular diabetic, pentru cazurile în care nu se poate utiliza fotocoagularea cu laser și după optimizarea tratamentului pentru diabet, înainte de încheierea contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat pentru a controla cât mai bine atât răspunsul terapeutic cât și resursele financiare necesare tratamentului acestei patologii.

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu
