



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: AFLIBERCEPTUM

INDICAȚIA: Eylea este indicată la adulți pentru tratamentul: afectării acuității vizuale determinată de neovascularizația coroidală miopică (NVC miopică)

Data depunerii dosarului

04.04.2022

Numărul dosarului

4894

PUNCTAJ: 65



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: AFLIBERCEPTUM

1.2. DC: EYLEA 40 mg/ml soluție injectabilă în flacon

1.3. Cod ATC: S01LA05

1.4. Data eliberării APP: 22 Noiembrie 2012

1.5. Deținătorul de APP: Bayer AG - Germania

1.6. Tip DCI: DCI cunoscut cu indicație terapeutică nouă

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

Forma farmaceutică	soluție injectabilă
Concentrația	40mg/ml
Calea de administrare	injecții intravitroase
Mărimea ambalajului	Cutie x 1 flacon din sticlă cu soluție injectabilă + 1 ac cu filtru (2 ani)

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 443/2022 actualizat:

Denumire Comercială	EYLEA 40mg/ml soluție injectabilă în flacon
Prețul cu amănuntul pe ambalaj	3075,09 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	3075,09 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP :

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

Doze și mod de administrare

Eylea se administrează numai sub formă de injecții intravitroase.

Eylea trebuie administrată numai de către un medic oftalmolog cu experiență în administrarea injecțiilor intravitroase.

Doze

Neovascularizația coroidală miopică

Doza recomandată de Eylea 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.



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 asepzie, inclusiv administrarea locală a unui bactericid cu spectru larg (de exemplu, povidonă iodată aplicată la nivelul pielii perioculare, pleoapei și suprafeței oculare). Se recomandă dezinfectia chirurgicală a mâinilor, utilizarea mănușilor sterile, a unor câmpuri sterile și a unui specul de pleoape steril (sau echivalent).

Acul pentru injectare trebuie introdus la 3,5-4,0 mm în spatele limbului, în cavitatea vitroasă, evitându-se meridianul orizontal în direcția centrului globului ocular. Apoi se injectează un volum de 0,05 ml; pentru următoarele injecții trebuie utilizată o altă zonă sclerală. 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 adulți trebuie instruiți să raporteze fără întârziere orice simptome sugestive de endoftalmită (de exemplu, durere oculară, înroșirea ochiului, fotofobie, vedere încețoșată).

Fiecare flacon trebuie utilizat numai pentru tratamentul unui singur ochi. Extragerea dozelor multiple dintr-un singur flacon poate crește riscul de contaminare și ulterior, infecție. Flaconul conține mai mult decât doza recomandată de aflibercept 2 mg (echivalent cu 0,05 ml soluție injectabilă). Volumul extractibil dintr-un flacon este volumul care poate fi extras din flacon și nu se folosește în totalitate. Pentru Eylea în flacon, volumul extractibil este de cel puțin 0,1 ml. **Volumul în exces trebuie eliminat înainte de injectarea dozei recomandate.**

Injectarea întregului volum al flaconului poate duce la supradozaj. Pentru a elimina bulele de aer din flacon împreună cu volumul în exces de medicament se va împinge pistonul astfel încât marginea plată a pistonului să se alinieze cu linia ce marchează 0,05 ml pe seringă (echivalent cu 0,05 ml, adică aflibercept 2 mg).

După injectare, orice medicament neutilizat trebuie eliminat.

Grupe de pacienți pentru care există date limitate

Pentru NVC miopică, nu există experiență privind utilizarea Eylea în tratamentul pacienților care nu aparțin rasei galbene, al pacienților la care s-a efectuat anterior tratament pentru NVC miopică și al pacienților cu leziuni extrafoveale.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică și/sau renală

Nu s-au efectuat studii specifice cu Eylea la pacienți cu insuficiență hepatică și/sau renală. Datele disponibile nu sugerează necesitatea ajustării dozei de Eylea 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 Eylea la copii și adolescenți nu au fost stabilite. Nu există date relevante pentru utilizarea Eylea la copii și adolescenți pentru indicațiile DMLV forma umedă, OVCR, ORVR, EMD și NVC miopică.

Precizare DETM

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, SC BAYER SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI Afliberceptum și DC Eylea 40 mg/ml soluție injectabilă în seringă preumplută, pentru indicația terapeutică „*Eylea este indicată la adulți pentru tratamentul: afectării acuității vizuale determinată de neovascularizația coroidală miopică (NVC miopică)*”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 7, din O.M.S. nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, respectiv : „*Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă*”.

A systematic review of clinical practice guidelines for myopic macular degeneration, J Glob Health 2022 (8)

Concluziile unei revizuirii sistematice publicate în anul 2022, a ghidurilor de practică clinică pentru tratamentul afectării acuității vizuale determinată de neovascularizația coroidală miopică, menționează următoarele:

- Medicamentele cu acțiune anti-factor de creștere endotelială anti-vasculară intravitreală (anti-VEGF) sunt recomandate pacienților cu afectare vizuală determinată de neovascularizarea coroidiană miopică (mCNV), ca terapie de primă linie pentru îmbunătățirea acuității vizuale și reducerea grosimii maculare centrale (CMT); dintre acestea ranibizumab a demonstrat o eficacitate semnificativă comparativ cu terapia fotodinamică (PDT).
- PDT a fost recomandată în cazul pacienților rezistenți la tratament, doar în cazul unui singur ghid de practică clinică, lipsit de o descriere adecvată și date de susținere.
- Datele extrase din revizuirile sistematice Cochrane arată că terapia anti-VEGF pentru mCNV a avut o eficacitate semnificativă în îmbunătățirea acuității vizuale și reducerea CMT comparativ cu PDT, pe baza unor dovezi de certitudine moderată - redusă. Ranibizumab și bevacizumab au fost considerate la fel de eficiente pe baza dovezilor de certitudine moderată.

Având în vedere:

- definiția comparatorului conform OMS 1353/2020, Anexa 1, Art.1, lit.c):

”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 aceleași 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”,

- recomandările ghidurilor de practică clinică pentru tratamentul degenerescenței maculare miopice, prezentate mai sus,

- faptul că medicamentul cu DC Lucentis (DCI Ranibizumabum), care are aceeași indicație terapeutică autorizată centralizat cu a medicamentului evaluat Eylea, nu este rambursat în Listă pentru indicația supusă evaluării,

putem afirma faptul că **DCI Afliberceptum reprezintă singura alternativă terapeutică pentru care nu există comparator relevant în Listă**, la adulți pentru tratamentul afectării acuității vizuale determinată de neovascularizația coroidală miopică.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) - HAS

Comisia de Transparență, prin avizul aprobat la data de 20 iulie 2016, acordă **un beneficiu important medicamentului cu DC Eylea 40 mg/ml** pentru tratamentul *afectării acuității vizuale determinată de neovascularizația coroidală miopică (NVC miopică)*.

Având în vedere:

- demonstrarea eficacității Eylea față de injecția de simulare intravitreană
- caracterul clinic relevant al diferenței dintre grupurile de tratament, în ceea ce privește îmbunătățirea acuității vizuale la 24 de săptămâni
- menținerea acestei eficacități pe termen lung
- cu o toleranță similară cu cea observată la celelalte indicații
- în pofida absenței unei comparații cu un comparator activ: LUCENTIS (DCI Ranibizumab), VISUDYNE (DCI Verteporfin), Eylea 40mg/ml soluție injectabilă în flcon și soluție injectabilă în seringă preumplută, asigură o îmbunătățire moderată a beneficiului terapeutic (ASMR III) în aceeași măsură ca și LUCENTIS, în tratamentul scăderii acuității vizuale determinată de neovascularizația coroidală miopică (NVC miopică).

Locul în strategia terapeutică: analog Lucentis, **Eylea este un tratament de primă linie pentru scăderea acuității vizuale determinată de neovascularizația coroidală miopică (NVC miopică)**.

Comisia ar dori să fie colectate date referitoare la:

- eficacitatea și toleranța pe termen lung



- eficacitatea în cazul unui istoric de tratament cu Visudyne și fotocoagulare laser (posibilă eficacitate limitată datorită extinderii țesutului cicatricial).

2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate

NICE

Pe site-ul NICE a fost publicat la data de 1 noiembrie 2017 raportul de evaluare nr. TA486 al medicamentului Aflibercept cu indicația precizată la punctul 1.9. Conform acestuia, tehnologia Eylea este recomandată conform RCP-ului ca opțiune pentru *tratamentul afectării acuității vizuale determinată de neovascularizația coroidală miopică la adulți*. **Recomandarea experților este favorabilă rambursării și nu este restrictivă, comparativ cu RCP Eylea 40mg/ml.**

Medicamentul cu DCI Ranibizumab este deja recomandat de NICE pentru tratarea neovascularizației coroidale. O comparație indirectă între aflibercept și ranibizumab arată că ambele medicamente oferă în general beneficii similare. Costurile totale ale afliberceptului sunt aceleași sau mai mici decât cele ale ranibizumabului. Deoarece are costuri și beneficii pentru sănătate similare cu ranibizumab, afliberceptul este recomandat ca o opțiune rentabilă pentru tratarea neovascularizării coroidale.

SMC

Conform raportului de evaluare nr. 1186/16 publicat la data de 10 octombrie 2016, pe site-ul SMC, medicamentul **Aflibercept 40 mg/mL soluție injectabilă (DC Eylea 40 mg/ml) este acceptat pentru utilizare în NHS Scotia** pentru *tratamentul afectării acuității vizuale determinată de neovascularizația coroidală miopică la adulți*.

Compania solicitantă a estimat un număr de 304 pacienți eligibili pentru tratamentul cu Aflibercept în anul 1 și 1.520 de pacienți în anul 5.

IQWIG/G-BA

Conform deciziei G-BA din data de 16 mai 2016, emise ca urmare a finalizării raportului de evaluare IQWIG din data de 26.02.2016, pentru medicamentul Aflibercept, pentru indicația de la punctul 1.9, a fost identificată terapia de comparație Ranibizumab. Decizia G-BA este în acord cu concluzia raportului IQWIG, respectiv **un beneficiu suplimentar nu este dovedit în cazul tratamentului cu Aflibercept față de comparator**. În decizia G-BA se estimează un număr de cca. 27.500 - 80.000 pacienți eligibili pentru tratament.

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

Solicitantul a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Afliberceptum și DC Eylea este rambursat pentru indicația de la punctul 1.9. în **16 state** membre ale Uniunii Europene (Austria, Belgia, Cipru, Cehia, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Italia, Luxemburg, Olanda, Slovenia, Spania, Suedia) și Marea Britanie.

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

Neovascularizația coroidală miopică (NVC miopică) este o cauză frecventă a pierderii vederii la adulții cu miopie patologică. Aceasta apare ca mecanism de vindecare a leziunilor, în urma ruperii membranei Bruch și reprezintă cel mai vătămător eveniment pentru vedere în miopia patologică.

Miopia patologică⁽⁴⁾ (MP) sau miopia forte reprezintă o patologie oculară refractivă, definită ca eroare de refracție ≥ -6 dioptrii (D), asociată cu retinopatia miopică, dar și cu alte complicații. Etiologia miopiei patologice nu este pe deplin elucidată, însă factorii genetici și de mediu pot influența evoluția acesteia. Neovascularizația coroidală miopică (mNVC) este una dintre cele mai frecvente complicații ale miopiei patologice, care afectează vederea.

Spre deosebire de NVC secundară DMLV (degenerescenței maculare legată de vârstă, forma neovasculară umedă), impactul socioeconomic al deficienței de vedere datorată mNVC poate fi chiar mai devastator, deoarece afectează de obicei persoanele tinere din grupa de vârstă activă și se manifestă cu un deceniu mai devreme decât alte boli comune care determină pierderea vederii.

Dintre persoanele de origine caucaziană din Australia și Statele Unite, aproximativ 20% din populație are miopie simplă, în timp ce în multe țări asiatice incidența depășește 20%. Prevalența mNVC la indivizii cu MP a fost raportată a fi de 5,2%-11,3%, cu o prevalență a deficienței vizuale din cauza miopiei patologice situată între 0,1%-0,5% în studiile europene și între 0,2%-1,4% în studiile asiatice. În cursul evoluției naturale al mNVC, pacienții își pierd progresiv acuitatea vizuală cu o rată de aproximativ 10 până la 15 litere (2 până la 3 rânduri) pe parcursul a 2 ani.

Miopia poate fi clasificată ca simplă sau patologică (sau progresivă, sau degenerativă). Ochii bolnavilor cu miopie simplă sunt alungiți proporțional cu eroarea de refracție (de obicei 0,3 mm/dioptrie [D]), dar nu prezintă modificări patologice ale fundului de ochi, chiar dacă eroarea de refracție este mare. MP cuprinde condiția alungirii anormale a lungimii axiale a globului ocular (> 26 mm) asociată cu erori de refracție a miopiei forte ridicate, de obicei $\geq -6,0$ D și apar în plus modificări patologice ale țesutului, cum ar fi subțierea și defecte ale epiteliului pigmentar retinian, fisuri de lac și rupturi ale membranei lui Bruch, NVC, hemoragie subretiniană, subțiere și atrofie coroidiană, care în cele din urmă duc la degenerescență maculară centrală și cicatrizare maculară.



Mecanismele formării NVC în miopia patologică nu sunt încă pe deplin clarificate. Hipoxia la nivelul retinei exterioare din cauza întinderii și subțierii coroidiene este considerată parte a căii patologice și s-a sugerat că acest mecanism stimulează secreția de VEGF.

Prognosticul vizual al pacienților cu mNVC este în general slab fără tratament. Cel mai frecvent tratament pentru leziunile NVC non-subfoveale îl reprezintă fotocoagularea cu laser. Totuși, aceasta este asociată cu pierderea permanentă a vederii în zona tratată, precum și cu formarea de noi vasculaturi anormale. Terapia fotodinamică (PDT) cu verteporfină (vPDT) a fost utilizată pentru tratarea mNVC în ultimul deceniu în Europa, Statele Unite, Hong Kong, Singapur, Taiwan și Coreea de Sud, dar nu în Japonia. Datele disponibile sugerează că PDT ar putea reduce riscul de pierdere a vederii în comparație cu placebo, dar nu a fost observată nicio îmbunătățire a acuității vizuale medii. Prin urmare, menținerea acuității vizuale este, în cel mai bun caz, beneficiul așteptat al tratamentului cu vPDT.

Mai recent, agenții anti-VEGF sub formă de injecții intravitroase, au fost utilizați pentru a trata deficiența vizuală la pacienții cu mNVC. Ranibizumab a fost aprobat în UE prin Decizia Comisiei din iulie 2013. Eficacitatea ranibizumabului IVT (intravitros) în comparație cu vPDT a fost stabilită într-un studiu de fază III, randomizat, dublu-mascat, multicentric, controlat activ. Pe parcursul a 12 luni, tratamentul individualizat cu ranibizumab a fost eficient în îmbunătățirea și susținerea acuității vizuale și a fost în general bine tolerat la pacienții cu mNVC.

Aflibercept, ca și ranibizumab, acționează prin legarea și inhibarea VEGF. Pacienții cu mNVC activ au niveluri crescute de VEGF în umoarea apoasă a ochiului. Pe baza experienței anterioare cu alți agenți anti-VEGF la pacienții cu mNVC, este de așteptat ca tratamentul cu Aflibercept să aibă un efect clinic direct și imediat de îmbunătățire a vederii.

STUDIUL MYRROR - Injecția intravitroasă cu Aflibercept la pacienții cu Neovascularizație Coroidală Miopică⁽²⁾

Siguranța și eficacitatea Eylea 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 Eylea). Vârsta pacienților a variat între 27 ani și 83 ani, cu o medie de 58 ani. În cadrul studiului efectuat la pacienți cu NVC miopică, aproximativ 36% (33/91) dintre pacienții randomizați la tratamentul cu Eylea 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 Eylea 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 Eylea.

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 Eylea 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	
	Eylea 2 mg (N = 90)	Tratament fictiv (N = 31)	Eylea 2 mg (N = 90)	Tratament fictiv/ Eylea 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 LSC ^{C, D, E)} (Î 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)} (Î 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) Î: Interval de încredere

E) Diferența în valoarea medie LS și Î 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 Î 95% CI sunt calculate utilizând testul Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) ajustat pentru țară (indicativele țărilor)

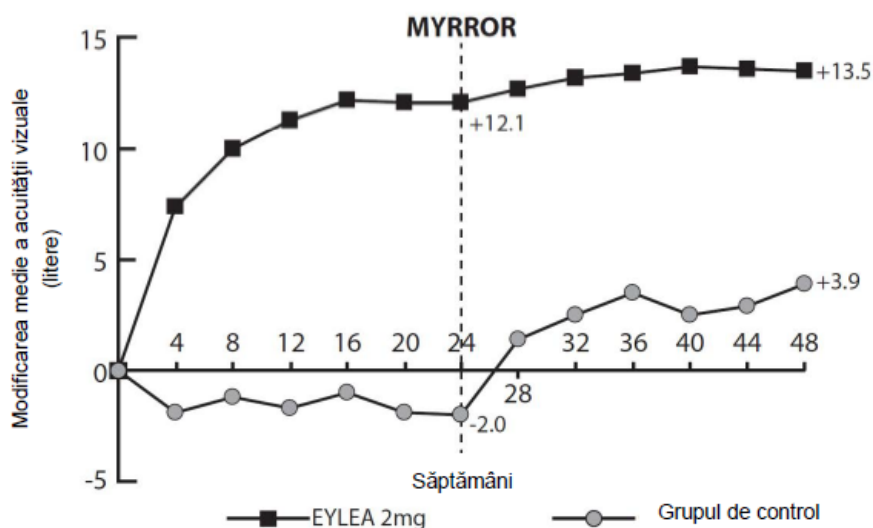


Figura 1: Modificarea Medie a Acuității Vizuale în Funcție de Grupul de Tratament, de la Momentul Inițial până în Săptămâna 48, în Studiul Clinic MYRROR (Set complet de analiză, LOCF)

4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni

Conform EPAR Eylea (1) și a datelor epidemiologice prezentate anterior, mCNV reprezintă una dintre cele mai frecvente complicații ale miopiei patologice care amenință vederea, o cauză principală de orbire. Astfel, pacienții diagnosticați cu afectarea acuității vizuale determinată de neovascularizația coroidală miopică au o speranță medie de supraviețuire mai mare de 24 de luni.

4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:

- a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau**
- b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni**

Având în vedere concluziile studiului clinic MYRROR, faptul că diferența dintre grupurile de tratament a fost semnificativă statistic în favoarea Eylea pentru obiectivul primar (modificarea AVOC) și obiectivul secundar de confirmare privind eficacitatea la săptămâna 24 comparativ cu momentul inițial, dar și faptul că diferențele pentru ambele obiective s-au menținut până în săptămâna 48, se poate afirma că medicamentul cu DCI Afliberceptum determină încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni.

4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale

Neovascularizația coroidală miopică poate fi considerată o afecțiune gravă și cronică a organismului, deoarece este o cauză frecventă a pierderii vederii la adulții cu miopie patologică, totuși nu este încadrată ca boală rară pe website-ul Orphanet, iar la nivelul țării noastre nu am putut identifica studii privind epidemiologia acestei afecțiuni.

Firma Bayer a estimat „un număr de maxim 68.000 pacienți eligibili (cu o medie de aproximativ 35.000 pacienți eligibili) care suferă de NVC miopică, reprezentând o medie a procentului de pacienți identificați în studii internaționale, extrapolat la populația României”. Raportat la populația totală a țării de 19 038 098 locuitori, acești pacienți reprezintă 0,18% (1 pacient la 544 locuitori) și nu se încadrează în procentul ce definește o boală rară (“o boală care nu afectează mai mult de 1 pacient din 2.000 de persoane”).

5. PUNCTAJUL OBTINUT

Tabelul nr. 7 – Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, 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, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, 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
2.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) nu demonstrează un 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 (ANMDMR)	



3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în minimum 14 din statele membre ale UE și Marea Britanie	25
4. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni	0
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul: a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni	10
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale	0
TOTAL	65

6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Afliberceptum și DC Eylea 40 mg/ml, pentru indicația de la punctul 1.9, întrunește punctajul de **inclusiune 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, 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.**

Menționăm faptul că deținătorul autorizației de punere pe piață, prin reprezentantul său din România, și-a exprimat intenția de a se angaja într-un mecanism cost-volum sau cost-volum-rezultat, în cazul în care punctajul calculat individual este corespunzător pentru includerea condiționată în Listă.



7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Afliberceptum și DC Eylea 40 mg/ml soluție injectabilă în flacon pentru indicația: *"Eylea este indicată la adulți pentru tratamentul afectării acuității vizuale determinată de neovascularizația coroidală miopică (NVC miopică)"*.

Referințe bibliografice :

1. EPAR nr. EMEA/H/C/002392/II/0021 (https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/eylea-h-c-2392-ii-0021-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
2. RCP AFLIBERCEPT (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221209157938/anx_157938_ro.pdf)
3. AVIZ HAS (https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15227_EYLEA_Myopie_PIC_EI_Avis2_CT15227.pdf)
4. NICE GUIDANCE (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta486/resources/aflibercept-for-treating-choroidal-neovascularisation-pdf-82605029848261>)
5. SMC ADVICE (https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1216/aflibercept_eylea_final_sept_2016_for_website.pdf)
6. Decizie G-BA (<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/201/#beschluesse>)
7. Raport de evaluare IQWiG (https://www.iqwig.de/download/a15-49_aflibercept-neues-anwendungsgebiet_nutzenbewertung-35a-sqb-v.pdf)
8. A systematic review of clinical practice guidelines for myopic macular degeneration, J Glob Health 2022 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8939288/>)

Raport finalizat la data de 18.01.2023

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