



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: AFLIBERCEPTUM

INDICAȚIE: la adulți pentru tratamentul degenerescenței maculare legată de vârstă forma neovasculară (umedă)

Data depunerii dosarului

18.09.2024

Numărul dosarului

29475

Adăugarea unei noi concentrații



1. Date generale

- 1.1. DCI: Afliberceptum
1.2. DC: Eylea 114,3 mg/ml soluție injectabilă
1.3. Cod ATC: S01LA05
1.4. Data eliberării primei APP: 22 noiembrie 2012
1.5. Deținătorul de APP: Bayer AG, Deutschland
1.6. Tip DCI: DCI cunoscută
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

<i>Forma farmaceutică</i>	<i>soluție injectabilă</i>
<i>Concentrație</i>	<i>114,3 mg/ml</i>
<i>Calea de administrare</i>	<i>intravitroasă</i>
<i>Mărimea ambalajului</i>	<i>cutie x 1 flacon din sticlă cu soluție injectabilă + 1 ac cu filtru</i>

- 1.8. Preț conform avizului Ministerului Sănătății nr. MS-DFDM 20704/12.08.2024

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	3477.21 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	3477.21lei

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Eylea

Eylea este indicată la adulți pentru tratamentul degenerescenței maculare legată de vârstă forma neovasculară (umedă) (DMLVn).

Doza recomandată este de 8 mg aflibercept, echivalent cu 0,07 ml de soluție.

Doza de 8 mg necesită utilizarea flaconului Eylea 114,3 mg/ml.

Tratamentul cu Eylea se începe cu 1 injecție pe lună pentru 3 doze consecutive.

Intervalele de administrare a injecției pot fi apoi extinse până la o dată la 4 luni, în funcție de raționamentul medicului cu privire la rezultatele vizuale și/sau anatomice. Ulterior, intervalele de tratament pot fi extinse și mai mult, până la 5 luni, cum ar fi cu o schemă de tratament și extindere, menținând în același timp rezultatele vizuale și/sau anatomice stabile.

Dacă rezultatele vizuale și/sau anatomice se deteriorează, intervalul de tratament trebuie scurtat corespunzător, la aprecierea medicului. Cel mai scurt interval dintre 2 injecții este de 2 luni în faza de întreținere. Eylea la doze lunare de 8 mg nu a fost studiat pentru mai mult de 3 doze consecutive.



Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală sau hepatică: Nu s-au efectuat studii specifice cu Eylea la pacienți cu insuficiență renală sau hepatică. Datele disponibile nu sugerează necesitatea ajustării dozei de Eylea la acești pacienți.

Vârstnici: Datele disponibile nu sugerează necesitatea ajustării dozei de Eylea la acești pacienți.

Mod de administrare

Eylea se administrează numai sub formă de injecții intravitreene. Injecțiile intravitreene trebuie efectuate de către un medic oftalmolog cu experiență în administrarea injecțiilor intravitreene, 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).

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 0,07 ml. Pentru următoarele injecții trebuie utilizată o altă zonă sclerală. Imediat după injectarea intravitreană, 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 intravitreană, pacienții 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. După injectare, eliminați orice medicament neutilizat sau material rezidual conform cerințelor locale.

Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 din RCP Eylea.
- Infecție oculară sau perioculară.
- Inflamație intraoculară activă, severă.

Mecanism de acțiune

Factorul A endotelial de creștere vasculară (VEGF-A) și factorul placentar de creștere (PlGF) 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. PlGF 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, PlGF poate acționa sinergic cu VEGF-A și este cunoscut, de asemenea, ca promotor al infiltrației leucocitare și inflamației vasculare.

Întreruperea tratamentului

Tratamentul trebuie întrerupt în cazul:

- scăderii celei mai bune acuități vizuale corectate (BAVC) cu ≥ 30 litere comparativ cu ultima verificare a acuității vizuale

- unei dezlipiri regmatogene de retină sau cu perforații maculare în stadiul 3 sau 4
- rupturii de retină
- unei hemoragii subretiniene care a inclus centrul foveei, sau, dacă suprafața hemoragiei este $\geq 50\%$ din toată aria lezată
- planificării sau efectuării unei intervenții chirurgicale intraoculare, mai devreme de 28 de zile înainte sau după aceasta.

Ruptură la nivelul epiteliului pigmentar al retinei

Factorii de risc asociați cu apariția unei rupturi la nivelul epiteliului pigmentar al retinei după tratamentul anti-VEGF pentru DMLVn includ detașarea mare și/sau profundă a epiteliului pigmentar al retinei.

Inițierea tratamentului cu aflibercept trebuie efectuată cu precauție la pacienții care prezintă acești factori de risc privind rupturile epiteliului pigmentar al retinei.

Precizare SETS privind criteriile de evaluare solicitate

Reprezentantul Deținătorului Autorizației de Punere pe Piață în România, compania Bayer SRL a solicitat evaluarea dosarului pentru medicamentul cu DCI Afliberceptum și indicația menționată la punctul 1.9 prin aplicarea criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului nr. 1 din OMS nr. 861/2014 actualizat, intitulat „Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate,,.

2. Compensarea în România a terapiei cu DCI Afliberceptum

Medicamentul cu DCI Afliberceptum destinat tratării unor afecțiuni oculare cronice este inclus în H.G. nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare, fiind inclus în cadrul programului G26 Afecțiuni oculare cronice (glaucom, boli maculare, boli ale suprafeței oculare, boli corneene) parte a Sublistei C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, din cadrul Secțiunii 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,,.

Poziționat la poziția 14 în programul G26, medicamentul cu DCI Afliberceptum are alocat atât simbolul „**,, aferent terapilor care se prescriu în baza protocolului elaborat de către Comisiile de Specialitate din cadrul Ministerului Sănătății cât și simbolul „Ω,, aferent terapilor pentru care au fost încheiate contracte cost-volum.

Protocolul pentru medicamentul cu DCI Afliberceptum aprobat în OMS/CNAS nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare, este redat în cele ce urmează:

„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 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. Degenerescenta 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 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 prelungeste", 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 prelungeste", 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.



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 angiografie).

V. Prescriptori:

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

3. Eficacitatea și siguranța terapiei cu DCI Afliberceptum de concentrație 114,3 mg/ml soluție injectabilă

DMLVn se caracterizează prin apariția neovascularizației patologice coroidale (NVC). Scurgerea sângelui și lichidelor de la nivelul NVC poate provoca edem retinian și/sau hemoragie sub-/intraretiniană, ceea ce duce la pierderea acuității vizuale.

Efectele farmacodinamice ale aflibercept 114,3 mg/ml administrat la fiecare 12 (8Q12) și la fiecare 16 (8Q16) săptămâni au fost evaluate în cadrul studiului clinic PULSAR, în comparație cu aflibercept 40 mg/ml administrat la fiecare 8 săptămâni (2Q8) pentru indicația de degenerescență maculară legată de vârstă forma neovasculară (umedă) (DMLVn). Aceste efecte au fost evaluate ca modificare a dimensiunii NVC de la momentul inițial la săptămâna 12, modificarea suprafeței totale a leziunii de la momentul inițial la săptămânile 48 și 60 și modificarea grosimii centrale a retinei (CRT) față de momentul inițial. Studiul PULSAR a fost un studiu randomizat, multicentric, dublu orb, controlat activ, la care au participat pacienți cu DMLVn netratați anterior.

Obiectivul principal al studiului PULSAR a fost de a determina dacă tratamentul cu Eylea 114,3 mg/ml la intervale de 12 sau 16 săptămâni (8Q16) oferă o modificare a acuității vizuale optim corectate (AVOC) neinferioară comparativ cu Eylea 40 mg/ml o dată la 8 săptămâni la pacienții cu DMLVn.

Obiectivele secundare ale studiului PULSAR au fost de a determina efectul Eylea 114,3 mg/ml față de Eylea 40 mg/ml asupra măsurătorilor anatomice și altor măsurători vizuale ale răspunsului și de a evalua siguranța, imunitatea și farmacocinetica pentru aflibercept.

Criteriul principal final de evaluare privind eficacitatea a fost modificarea față de valoarea inițială a acuității vizuale optim corectate (AVOC) măsurată prin scorul Studiului retinopatiei diabetice cu tratament precoce (ETDRS) de citire a literelor în săptămâna 48.

Criteriile secundare finale de evaluare cheie au fost modificarea AVOC față de momentul inițial în săptămâna 60 și proporția de pacienți fără lichid intraretinian (LIR) și fără lichid subretinian (LSR) în subcâmpul central în săptămâna 16.

Alte criterii finale de evaluare secundare au fost proporția de pacienți care au obținut cel puțin 15 litere în AVOC față de momentul inițial în săptămâna 48, proporția de pacienți care au obținut un scor ETDRS de citire a



literelor de cel puțin 69 (aproximativ 20/40 echivalent Snellen) în săptămâna 48 și modificarea față de momentul inițial în ceea ce privește scorul total al Chestionarului-25 privind funcția vizuală, al Institutului Național pentru Afecțiuni Oculare (NEI-VFQ-25) scorul total în săptămâna 48, printre altele.

În studiul PULSAR au fost tratați în total 1009 pacienți. Pacienții au fost repartizați într-un raport de 1:1:1 la unul dintre cele 3 grupuri de tratament paralele:

1. Eylea 114,3 mg/ml administrat la fiecare 12 săptămâni (8Q12)
2. Eylea 114,3 mg/ml administrat la fiecare 16 săptămâni (8Q16)
3. Eylea 40 mg/ml administrat la fiecare 8 săptămâni (2Q8).

Toți pacienții au primit 3 injecții inițiale din doza repartizată la intervale de 4 săptămâni. Conform protocolului de studiu, intervalul grupurilor 8Q12 și 8Q16 trebuia scurtat dacă erau îndeplinite ambele criterii următoare:

1. pierdere >5 litere în AVOC din săptămâna 12 și

2. creștere >25 microni a grosimii centrale a retinei (GCR) din săptămâna 12 sau o nouă hemoragie foveală sau nouă neovascularizare foveală.

În plus, din săptămâna 52, pacienții randomizați în grupurile 8Q12 și 8Q16 conform protocolului de studiu care și-au menținut sau scurtat intervalul în anul 1 erau eligibili pentru prelungirea intervalului (cu incremente de 4 săptămâni) dacă erau îndeplinite următoarele criterii:

1. pierdere <5 litere a AVOC din săptămâna 12 și

2. fără lichid în subcâmpul central pe tomografia în coerență optică (TCO) și

3. niciun nou debut de hemoragie foveală sau neovascularizare foveală.

Pentru pacienții care nu au îndeplinit criteriile de scurtare sau extindere a intervalului, s-a menținut intervalul de administrare a dozelor. Intervalul minim dintre injecții a fost de 8 săptămâni în toate grupurile.

Pacienții cu boală bilaterală erau eligibili pentru a li se administra tratament cu Eylea 40 mg/ml sau alt medicament anti-VEGF în celălalt ochi.

Caracteristicile pacienților la momentul inițial

Vârstele pacienților au variat între 50 și 96 de ani, cu o medie de 74,5 de ani. Aproximativ 92% (309/335) și 87% (295/338) dintre pacienții randomizați în grupurile 8Q12 și, respectiv, 8Q16, aveau vârsta de 65 de ani sau mai mult și aproximativ 51% (172/335) și 51% (171/338) aveau vârsta de 75 de ani sau mai mult.

Rezultate: Pacienții din grupurile 8Q12, 8Q16 și 2Q8 care au finalizat săptămâna 48 au primit un număr median (media) de 6,0 (6,1), 5,0 (5,2) și, respectiv, 7,0 (6,9) injecții.



În săptămâna 48, în grupul 8Q12, la 79,4% dintre pacienți a fost menținut intervalul Q12, în timp ce în grupul 8Q16 la 76,6% dintre pacienți a fost menținut intervalul Q16.

Pacienții din grupurile 8Q12, 8Q16 și 2Q8 care au finalizat săptămâna 60 au primit un număr median (media) de 7,0 (7,1), 6,0 (6,2) și, respectiv, 9,0 (8,8) injecții.

În săptămâna 60, intervalul de administrare a dozelor a fost extins la 16 săptămâni la 43,1% dintre pacienții din grupul 8Q12 și intervalul de administrare a dozelor a fost extins la 20 de săptămâni la 38,5% dintre pacienții din grupul 8Q16.

Tratamentul cu 8Q12 și 8Q16 s-a dovedit a fi neinferior și echivalent clinic cu tratamentul cu 2Q8 în ceea ce privește criteriul final de evaluare principal al eficacității „modificarea medie a AVOC în săptămâna 48” și criteriul final de evaluare secundar cheie al eficacității „modificarea medie a AVOC în săptămâna 60”.

În plus, tratamentul cu Eylea (grupurile 8Q12 și 8Q16 cumulate) s-a dovedit a fi superior tratamentului cu 2Q8 în ceea ce privește criteriul final de evaluare secundar cheie al eficacității „proporția de pacienți fără lichid intraretinian (LIR) și fără lichid subretinian (LSR) în subcâmpul central în săptămâna 16”.

Rezultatele de eficacitate din studiul PULSAR

A Media LS, $\hat{\mu}$ și valoarea p pe baza MMR cu măsurarea inițială a acuității vizuale optim corectate (AVOC) drept covariabilă, grupul de tratament ca factor, variabilele de vizită și stratificare utilizate pentru randomizare (regiune geografică, AVOC inițială categorică) ca factori ficși și ca termeni pentru interacțiunea dintre AVOC inițială și vizită și pentru interacțiunea dintre tratament și vizită. B Diferența absolută înseamnă grupul cu Eylea 8Q12 sau cu 8Q16 minus grupurile cu, respectiv, 2Q8. C Diferența de tratament ponderată Mantel-Haenszel cu variabilele de stratificare utilizate pentru randomizare (regiune geografică, AVOC inițială categorică) și $\hat{\mu}$ calculate folosind o aproximare normală. D Setul de analiză complet $\hat{\mu}$: Interval de încredere LOCF: Ultima observație efectuată LS: Cele mai mici pătrate AS: Abateri standard ES: Eroare standard



**Modificarea celor mai mici pătrate în ceea ce privește acuitatea vizuală optim corectată (AVOC),
așa cum a fost măsurată prin scorul ETDRS de citire a literelor, de la momentul inițial
până în săptămâna 60 (setul complet de analiză) în cadrul studiului PULSAR**



În grupul cumulat de pacienți tratați cu 8Q12 sau 8Q16, reducerile suprafeței totale a leziunii (media LS, pe baza MMR) în săptămâna 12 au fost de -1,63 mm², comparativ cu -1,17 mm² pentru pacienții tratați cu 2Q8.

Parametru farmacodinamic (set de analiză complet) în studiul PULSAR

A Media LS, I¹ și valoarea p pe baza MMR cu măsurarea inițială a acuității vizuale optim corectate (AVOC) drept covariabilă, grupul de tratament ca factor, variabilele de vizită și stratificare utilizate pentru randomizare (regiune geografică, AVOC categorial inițial) ca factori fiși și ca termeni pentru interacțiunea dintre AVOC inițială și vizită și pentru interacțiunea dintre tratament și vizită.
B Diferența absolută înseamnă grupul cu Eylea 8Q12 sau 8Q16 minus grupurile cu, respectiv, 2Q8.
I¹: Interval de încredere
LS: Cele mai mici pătrate
AS: Abatere standard
ES: Eroare standard

Aflibercept a demonstrat la toate dozele (8Q12, 8Q16, 2Q8) o creștere semnificativă față de momentul inițial în ceea ce privește criteriul final de evaluare secundar al eficacității reprezentat de Chestionarul25 privind funcția vizuală, al Institutului Național pentru Afecțiuni Oculare (NEI-VFQ-25).



Modificarea mediei celor mai mici pătrate în ceea ce privește grosimea centrală a retinei (GCR) față de momentul inițial în săptămâna 60 (setul complet de analiză) în cadrul studiului PULSAR

Nu s-au identificat diferențe semnificative clinic între grupurile 8Q12, 8Q16 și 2Q8 în ceea ce privește modificările scorului total al NEI-VFQ-25 în săptămâna 48 față de momentul inițial. Rezultatele eficacității în subgrupurile evaluabile pentru vârstă, sex, regiune geografică, etnie, rasă, AVOC inițială și tip de leziune au fost în concordanță cu rezultatele obținute la populația generală. Eficacitatea s-a menținut în general până în săptămâna 60.

Profilul de siguranță aferent medicamentului Eylea utilizat ca tratament pentru DMLVn este rezumat în tabelul următor.

Toate reacțiile adverse asociate tratamentului, raportate la pacienții cu DMLVn sau EMD tratați cu Eylea 114,3 mg/ml în studii clinice de fază II/III



După administrarea de Eylea 114,3 mg/ml timp de până la 48 săptămâni de tratament, anticorpul împotriva Eylea 114,3 mg/ml au fost detectați la 1,2% de pacienți tratați pentru DMLVn. Nu a fost observată nicio dovadă a impactului anticorpilor împotriva medicamentului asupra farmacocineticii, eficacității sau siguranței.

4. Criterii pentru adăugarea unui DCI compensat

Conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 861/2014 actualizat, adăugarea este definită ca „*inclusiunea în cadrul aceleiași indicații a unei alte concentrații, a altei forme farmaceutice, a unui segment populațional nou, modificarea liniei de tratament, includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale,*”.

Criteriile pentru adăugarea unui DCI compensat sunt redate în tabelul următor din OMS 861/2014 actualizat.

Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate, conform legislației aflate în vigoare

Nr. crt.	Criterii	Detalii
1.	Crearea adresabilității pentru pacienți	Se va arăta cum se va rezolva prin adăugare lipsa accesului la tratament, complianța la tratament a unor categorii de pacienți, segmente populaționale sau stadii de boală.
2.	Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie	Este necesară pentru a demonstra utilizarea produsului pe scară largă în cel puțin trei state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie și menținerea unei abordări unitare.
3.	Analiza de impact financiar	Se va calcula conform metodologiei din anexa nr. 2 la ordin.

Notă:

1. „Pentru situațiile de adăugare pentru o altă concentrație sau o altă formă farmaceutică aferentă medicamentului deja evaluat, care se utilizează în cadrul aceleiași indicații cu concentrația sau forma farmaceutică deja evaluată, raportul pozitiv de evaluare se emite doar pentru situațiile în care prin această adăugare impactul este negativ sau neutru. În acest caz, comparatorul este medicamentul cu concentrația sau forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.”
2. „În vederea emiterii deciziei de adăugare în Listă de către ANMDMR, pentru un segment sau grup populațional nou/pentru modificarea liniei de tratament/includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, trebuie îndeplinite cumulativ criteriile prevăzute la nr. crt. 1 și 2 din tabelul nr. 1, iar pentru situația descrisă la pct. 1, doar criteriul prevăzut la crt. 3 din tabelul nr. 1.”

5. Analiza de impact financiar

Comparator pentru tehnologia Eylea 114,3 mg/ml soluție injectabilă este medicamentul Eylea 40 mg/ml soluție injectabilă în flacon.



Conform OMS nr. 2408/ 2023 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul Eylea 40 mg/ml soluție injectabilă în flacon este condiționat în cutie x 1 flacon din sticlă cu soluție injectabilă + 1 ac cu filtru, având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 2.511,29 lei.

Conform RCP Eylea, pentru concentrația de 40 mg/ml:

„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 extins la două luni. Pe baza interpretării de către medic asupra 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. În cazul în care rezultatele vizuale și/sau anatomice se deteriorează, intervalul de administrare a tratamentului trebuie scăzut în mod corespunzător.

„Un flacon conține un volum ce poate fi extras de cel puțin 0,1 ml, echivalent cu aflibercept cel puțin 4 mg. Acesta furnizează o cantitate utilizabilă pentru administrarea unei doze unice de 0,05 ml, conținând aflibercept 2 mg,,.

Considerând administrarea de aflibercept *la interval de două luni* în perioada de menținere, **costul terapiei pe o perioadă de 3 ani** cu Eylea 40 mg/ml soluție injectabilă în flacon este **47.714,51 lei** (19 fl x 2.511,29 lei).

Precizăm că acesta este costul de tratament pentru un singur ochi.

Conform RCP Eylea, pentru concentrația de 114,3 mg/ml:

„Doza recomandată este de 8 mg aflibercept, echivalent cu 0,07 ml de soluție. Doza de 8 mg necesită utilizarea flaconului Eylea 114,3 mg/ml. Tratamentul cu Eylea se începe cu 1 injecție pe lună pentru 3 doze consecutive. Intervalele de administrare a injecției pot fi apoi extinse până la o dată la 4 luni, în funcție de raționamentul medicului cu privire la rezultatele vizuale și/sau anatomice. Ulterior, intervalele de tratament pot fi extinse și mai mult, până la 5 luni, cum ar fi cu o schemă de tratament și extindere, menținând în același timp rezultatele vizuale și/sau anatomice stabile.,,

Considerând administrarea de aflibercept *la interval de patru luni* în perioada de menținere, **costul terapiei pe o perioadă de 3 ani** cu Eylea 114,3 mg/ml soluție injectabilă este **38.249,31 lei** (11 fl x 3477.21 lei).

Precizăm că acesta este costul de tratament pentru un singur ochi.

Impactul bugetar aferent tehnologiei Eylea 114,3 mg/ml soluție injectabilă este -19,83%.

6. Concluzii

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Afliberceptum și DC Eylea 114,3 mg/ml soluție injectabilă având indicația menționată la punctul 1.9, întrunește întrunește criteriile de adăugare 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.



7. Recomandări

Recomandăm actualizarea protocolului terapeutic prin introducerea unei noi concentrații pentru medicamentul cu DCI Afliberceptum având indicația menționată la punctul 1.9.

Referințe bibliografice:

1. RCP Eylea
2. H.G. nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare
3. OMS nr. 2408/2023 cu modificările și completările ulterioare
4. OMS/CNAS nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare
5. OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare

Raport finalizat în data de: 26.11.2024

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu