

Vezetői összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Beovu 120 mg/ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben, 1x készítmény** társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **tételes elszámolású** támogatását kéri a következő **új, létesítésre javasolt** indikációs ponton:

„*Diabeteses maculaoedema (DMO) miatti látásromlás kezelésére.*”

A készítmény hatóanyaga, az S01LA06 ATC-kódú **brolocizumab**, mely jelenleg nem támogatott.

A Beovu 120 mg/ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben, 1x alkalmazási előírásában szereplő **terápiás javallat** a következő:

„*A Beovu felnőtteknél a következő betegségek kezelésére javallott:*

- *neovascularis (nedves) időskori maculadegeneratio (age-related macular degeneration – AMD) (lásd 5.1 pont),*
- *diabeteses maculaoedema (DMO) miatti látásromlás (lásd 5.1 pont).*”

Megjegyzendő, hogy korábban, a neovascularis (nedves) időskori maculadegeneratio indikációban érkezett kérelmet a Téf/91/20 szakvéleménye értékelte 2020-ban (AT011/298/2020).

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
diabeteses maculaoedema (DMO) miatti látásromlásban szenvedő betegek	brolocizumab	lézeres fotokoaguláció	látásélességben bekövetkező változás

Forrás: Téf saját összeállítása a kérelmezett indikáció alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

Az EURETINA 2017-es irányelvében a vascularis endothelialis növekedési faktor (VEGF)-gátló kezelések a diabeteses maculaoedema első vonalas terápiaként szerepelnek. Az ajánlások alapján a lézeres kezelés - bár korábban standard terápiának számított - az anti-VEGF terápiák megjelenésével már nem javasolt a DMO kezelésére. A szteroid implantátumok alkalmazása megmaradt a krónikusan perzisztáló DMO esetek kezelésére. A műtéti eljárások alkalmazásának a másodvonalas kezelésekben van szerepe.

Az ADA (American Diabetes Association) 2022-es irányelv ajánlása alapján az anti-VEGF első vonalbeli kezelésként indikált a legtöbb, foveális központot érintő és látásélességet csökkentő diabeteses makulaödéma esetében („A” ajánlás). Az anti-VEGF intravitreális injekciók ésszerű alternatívát jelentenek a hagyományos panretinalis lézeres fotokoagulációval szemben a proliferatív diabeteses retinopátiában szenvedő betegek esetében, csökkentve a látásvesztés kockázatát ezeknél a betegeknél („A”). A fotokoaguláció és az intravitreális kortikoszteroid injekció ésszerű kombinációs terápiás alternatíva lehet az olyan, tartósan fennálló diabeteses makulaödemában szenvedő betegek esetében, amikor a korábbi anti-VEGF terápiában részesültek, vagy nem alkalmasak elsővonalas anti-VEGF kezelésre („A”).

A Kanadai Diabetes Társaság 2018-as irányelv ajánlása alapján a diabeteses retinopathia terápiájában gyógyszeres kezelés („A” fokozatú ajánlás, „1A” szintű evidencia alapján), lézeres kezelés és/vagy vitrectomia („A, 1A”) alkalmazható. A centrális érintettségű DMO esetében az intravitreális anti-VEGF kezelés megakadályozza a látásromlás további progresszióját, továbbá javítja a látásélességet és csökkenti a makulaödemát, szemben a fókuszált lézer fotokoagulációval, amely a további látásvesztés valószínűségét csökkenti. A VEGF-gátlók ezért a centrális érintettségű DMO első vonalbeli kezelésévé váltak, míg lézer fotokoagulációt továbbra is alkalmaznak a nem centrális látást nem érintő esetekben.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban jelenleg a lézeres fotokoaguláció terápia támogatott.

Intravitreális anti-VEGF támogatott terápia nem érhető el.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költségminimalizációs elemzésében a szintén VEGF támadáspontú aflibercept ill. a ranibizumab kezelések a komparátor terápiák.

A Kérelmező komparátor-választása a szakmai irányelvek, a hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat figyelembevételével nem megfelelő.

A komparátorválasztás az alábbi limitációkkal rendelkezik:

A nemzetközi és hazai terápiás irányelvek ajánlása szerint az aflibercept és a ranibizumab megfelelőnek tekinthető terápiás alternatíva, ugyanakkor az aflibercept és a ranibizumab hazai finanszírozási jellemzőit tekintve (egyedi méltányosság) nem alkalmas a rendszerszinten támogatott kezelésekhez viszonyított költséghatékonyság megállapítására a kérelmezett indikációban. A brolucizumab rendszerszintű támogatásban részesülő kezelési alternatívákhoz viszonyított költséghatékonyságának megállapításához a rendszerszintű támogatásban részesülő lézeres fotokoaguláció kezeléshez viszonyított eredmények szükségesek.

Továbbá megjegyzendő, hogy a bevacizumab indikáción túli alkalmazásra vonatkozó OGYÉI engedélye a bevacizumab alkalmazását is lehetővé teszi a kérelmezett indikációban, hasonlóan más VEGF-gátlókhoz.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

A brolucizumab hatásosságát és biztonságosságát két randomizált, multicentrikus, kettős vak, aktív kontrollos, III. fázisú vizsgálatban (KESTREL és KITE) értékelték diabeteses maculaoedema (DMO) miatti látásromlásban szenvedő betegeknél. A vizsgálat elsődleges célja a brolucizumab aflibercepttel szembeni non-inferioritásának igazolása volt. A vizsgálatok elsődleges hatásossági végpontja a BCVA-nak (best corrected visual acuity) a vizsgálat megkezdésétől az 52. hétig bekövetkezett változása volt, amit az ETDRS betűpontszámával mértek (non-inferioritási érték (CI): 4 betű, $p < 0,001$). Mindkét vizsgálatban igazolódott a brolucizumab (12 hetenkénti vagy 8 hetenkénti adagolási rend szerint adva) non-inferior hatásossága a 2 mg aflibercepthez (8 hetenként adva) képest:

- KESTREL: +9,2 vs. +10,5 betű (különbség: -1,3 betű, 95%CI: -2,9-0,3)
- KITE: +10,6 vs. +9,4 betű (különbség 1,2 betű, 95%CI: -0,6-3,1) a kiindulási adatokra történő kiigazítás után.

Továbbá a vizsgálatok brolucizumab non-inferioritását igazolták a 2 mg aflibercepthez képest a kulcsfontosságú másodlagos végpontot illetően.

Az összesített szemészeti és nem szemészeti nemkívánatos események aránya az aflibercepthez hasonló volt az egyes vizsgálatokban a brolucizumab esetében. Az 52. hétig mindkét vizsgálatban hasonló gyakorisággal jelentettek szemészeti nemkívánatos eseményeket a kezelési karok között.

4.2. Relatív hatásosság

- brolucizumab vs. lézeres fotokoaguláció

Nem került bemutatásra a lézeres fotokoagulációhoz viszonyított hatásosság és biztonságosság.

- brolucizumab vs. aflibercept

Az aflibercepthez viszonyított hatásosságot és biztonságosságot a 4.1 fejezetben bemutatott KESTREL és KITE vizsgálat eredményei jellemzi, melyek alapján a két készítmény non-inferior hatásosságúnak tekinthető.

- brolucizumab vs. ranibizumab

A ranibizumabhoz viszonyított hatásosságot és biztonságosságot a Kérelmező egy nem publikált hálózatos metaanalízis alapján jellemezte, melyek alapján a két készítmény non-inferior hatásosságúnak tekinthető.

Tekintettel a brolucizumab aflibercepthez ill. ranibizumabhoz viszonyított hasonló hatásosságára, a minimálisan kezelni szükséges betegszám számítása nem releváns.

4.3. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az egészség-gazdaságtani elemzésben a 4.1. fejezetben bemutatott klinikai bizonyítékok kerültek felhasználásra az aflibercept komparátor esetében.

A ranibizumab bevacizumab relatív hatásosságát és biztonságosságát jellemző adatok a 4.2. fejezetben is említett, nem publikált indirekt összevetésből származnak.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költség-minimalizációs típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben a brolucizumab terápia alapesetben az aflibercepttel, illetve ranibizumabbal kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés egy éves ciklusokban 20 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát (61 év) is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő, KESTREL és a KITE vizsgálatok mintáját alapul véve készítették el.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai az afliberceptet és a brolucizumabot összevető KESTREL és KITE vizsgálatokból, az erőforrás-felhasználási mintázatok finanszírozói adatbázis-elemzésekből származnak. A további gyógyszeres kezelés költségei hazai, finanszírozói adatforrásokból származnak.

A Kérelmező mindezek alapján non-inferioritást feltételez a kérelmezett termék és a komparátorok között.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés a brolucizumab terápia esetében alacsonyabb várható költségeket (XXX Ft, illetve XXX Ft) számszerűsít az aflibercept és ranizbizumab komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 20 éves időtávon. Tekintettel azonban arra, hogy a komparátor terápiák csak egyedi méltányosság keretében érhetők el, a várható megtakarítás mértékét bizonytalanság terheli.

A brolucizumab terápia esetén a várható megtakarítás pedig döntően a gyógyszer akvizíciós költségeiből és kedvezőbb adagolásából következnek.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslésére egy epidemiológiai adatokkal támogatott finanszírozási adatbázis-elemzést alkalmaz, mely alapján a teljes kezelt betegszám a Beovu terápia esetében az 1., 2., 3., és 4. év végére 80, 150, 300 és 380 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a Beovu listaáron számított kisserelésenkénti bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft, ciklusonkénti költsége XXX Ft az első ciklusban, mely a későbbiekben XXX Ft-ra mérséklődik. A komparátor aflibercept és ranizbizumab esetén a nagykereskedelmi ár XXX Ft és XXX Ft, míg az egy egyéves hosszúságú ciklusra jutó költség XXX és XXX Ft.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, listaáron számított, a brolucizumab terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX, XXX. XXX és XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben. A komparátor terápiák költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX, XXX. XXX és XXX Ft.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A kérelmezett indikáció alapján meghatározott PICO struktúrában nem kerültek bemutatásra a relatív hatásosságra és biztonságosságra vonatkozó eredmények (brolucizumab vs. lézeres kezelés).

Nem állnak rendelkezésre 2 éven túli biztonságossági adatok.

A gyártó 2021-ben fontos gyógyszerbiztonsági információkat adott közre, melyek frissített ajánlásokat tartalmaznak az intraokuláris gyulladás – beleértve a retinális vaszkulitist és/vagy retinális érelzáródást – ismert kockázatának minimalizálására vonatkozóan.

Korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre a Beovu-kezelés alkalmazásáról olyan diabeteses betegeknél, akiknek a HbA1c-értéke meghaladja a 10%-ot, vagy akiknél proliferatív diabeteses retinopathia áll fenn. Továbbá nincsenek tapasztalatok a Beovu-kezelésről a nem kontrollált hypertóniában szenvedő diabeteses betegek körében. Ezt az információhiányt figyelembe kell vennie az orvosnak ilyen betegek kezelése során.

Nem állnak rendelkezésre direkt összehasonlító vizsgálat eredményei az aflibercept 8 heti adagolásától eltérő dozírozási sémákkal szemben.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy a Kérelmező nem mutatta be az indikációban egyedül rendszerszintű támogatásban részesülő komparátorral (lézeres kezelés) szembeni költséghatékonyságot. Az egészség-gazdaságtani elemzésben a nem teljes körű komparátor választás egy nem számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a jelenlégi publikus áraknál szignifikánsabbak a közbeszerzési árak. Az egészség-gazdaságtani elemzésben közbeszerzési árak egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy - ahogyan azt a Kérelmező is bemutatta - a bioszimiláris készítménnyel szemben is költséghatékony marad a kérelmezett terápia, azonban ha figyelembe vesszük, hogy a megtakarítások egyik forrása az injekciók frekvenciája, úgy a költség-hatékonysági konklúzió módosulhat. Az egészség-gazdaságtani elemzésben az injekciók beadásának frekvenciája egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

8. Nemzetközi kitekintés

A NICE, SMC és CADTH javasolja a brolucizumab támogatását klinikai és pénzügyi felételek teljesülése esetén.

A HAS és IQWiG értékelései a klinikai többletelőny hiányát állapították meg az aflibercept/ranibizumab komparátorokhoz viszonyítva.

Az ICER Review és NCPE szervezetek esetében nem azonosítható technológia-értékelés a vonatkozó indikációban.

9. Konklúzió

A klinikai bizonyítékokon alapuló többlételny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint a brolucizumab terápia nyújtotta a klinikai többlételny meglete orvosszakmai bizonyítékok bemutatásának hiányában nem megállapítható a *lézeres fotokoaguláció* komparátorhoz viszonyítva.

A klinikai bizonyítékokon alapuló többlételny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint a brolucizumab nem nyújt klinikai többlételnyt (klinikai többlételny meglete nem igazolt) az *aflibercept* komparátorhoz viszonyítva, a klinikailag és a beteg számára egyaránt relevánsnak tekinthető látásélességben bekövetkező változást vizsgáló végponton. Ezt magas evidencia szintű, alacsony torzítási kockázattal jellemezhető vizsgálatból származó klinikai bizonyítékok támasztják alá.

A klinikai bizonyítékokon alapuló többlételny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint a brolucizumab nem nyújt klinikai többlételnyt (klinikai többlételny meglete nem igazolt) a *ranibizumab* komparátorhoz viszonyítva, a klinikailag és a beteg számára egyaránt relevánsnak tekinthető látásélességben bekövetkező változást vizsgáló végponton. Ezt közepes evidencia szintű, indirekt összehasonlításból származó orvosszakmai bizonyítékok támasztják alá.

A kérelmezett készítmény unmet medical need kielégítését célozza. A megjelölt indikációban jelentős a kielégítetlen terápiás szükséglet áll fenn támogatott anti-VEGF kezelések hiányában.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a Beovu alkalmazása költségmegtakarító az aflibercept és a ranibizumab komparátorral szemben. Tekintettel azonban arra, hogy a komparátor terápiák csak egyedi méltányosság keretében érhetők el, a várható megtakarítás mértékét bizonytalanság terheli. A Beovu társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen megtakarítást eredményez a finanszírozó részére.

A terápia HTA szempontból történő megítéléséhez és így a társadalombiztosításba történő befogadásához a Kérelmező részéről további egészség-gazdaságtani elemzés elkészítése szükséges, mely a rendszerszinten támogatott lézeres fotokoagulációhoz viszonyított költséghatékonyságot vizsgálja.

Jelen beadvány következtetéseinek döntéshozatali célú felhasználhatósága korlátozott az alábbi okok miatt: nem került bemutatásra a brolucizumab relatív hatásossága és biztonságossága, valamint a költséghatékonysága a rendszerszinten támogatott lézeres fotokoagulációhoz viszonyítva.

Befogadása esetén javasolt az eredményességi és biztonságossági adatok szisztematikus gyűjtése (pl. regiszter formájában).

A technológiaértékelés felülvizsgálata javasolt a hatásosságra és biztonságosságra vonatkozó új adatok megjelenésekor.