

Nyilvános összefoglaló

1. A Kérelem tárgya és benyújtója

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

A kérelmező a nevezett termék **tételes támogatását kéri új létesítésre javasolt indikációs ponton** a következő indikációban: *diabeteses maculaoedema (DMO) miatti látásromlás*

A készítmény hatóanyaga, az S01LA06 ATC-kódú **brolocizumab** hatóanyag, mely jelenleg új hatóanyag a tételes támogatási kategóriában.

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

A Beovu felnőtteknél a következő betegségek kezelésére javallott:

- *neovasularis (nedves) időskori maculadegeneratio (age-related macular degeneration – AMD)*
- *diabeteses maculaoedema (DMO) miatti látásromlás.*

A TEF megjegyzi, hogy korábban, a brolocizumab DMO indikációt kérelmező, AT011/493/2022 ügyszámú eljárása megszüntető eredménnyel zárult 2023. márciusában.

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	diabeteses maculaoedema (DMO) miatti látásromlásban szenvedő betegek	<u>brolocizumab:</u> alkalmazási előírás szerint	aflibercept ranibizumab	látásélességben (BCVA) bekövetkező változás nemkívánatos események
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált	diabeteses maculaoedema (DMO) miatti látásromlásban szenvedő felnőtt betegek	6 mg brolocizumab (0,05 ml oldat), intravitrealis injekció formájában, 6 hetente adva.	aflibercept	- BCVA átlagos változása - BCVA \geq 15 betűs javulás/romlás - a szubretinális (SRF) és intraretinális folyadék (IRF) állapota -nemkívánatos események
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő	diabeteses maculaoedema (DMO) miatti látásromlásban szenvedő betegek	<u>brolocizumab:</u> 6 mg brolocizumab minden 12. héten (Q12W), amely szükség szerint a betegség aktivitásától függően 8 hetenkénti (Q8W) kezelésre módosítható	<u>aflibercept:</u> 2 mg minden 8. héten (Q8W) <u>ranibizumab:</u> 0,5 mg igény szerinti kezelési rend szerint <u>faricimab:</u> 6 mg igény szerinti kezelési rend szerint	hatásosság biztonságosság

Forrás: TEF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

Az UpToDate szakértői portál szerint kezdeti terápiaként anti-VEGF intravitreális injekció javasolható a legtöbb betegnek, aki DMO-ban szenved és a látásélessége sérült (Grade 1B).

Anti-VEGF szerek – DMO kezelésére az FDA és az EMA engedélyezte az intravitreális ranibizumab, aflibercept és brolucizumab hatóanyagot. A bevacizumab használata off-label a DMO kezelésében. A faricimab egy bispecifikus antitest, amely gátolja a VEGF-A és az angiopoetin-2 útvonalat is; DMO kezelésére 2022 elején engedélyezte az FDA. Olyan esetekben, amikor a szem nem reagál vagy nem ad teljes választ az anti-VEGF-kezelésre, a fokális lézeres fotokoaguláció hozzáadása az anti-VEGF-terápiához jótékony hatású.

Fokális fotokoaguláció – Használható kezdeti terápiaként kevésbé együttműködő beteg esetén; rosszabbodó DMO esetén, amely centrális makulaérintettséggel (fovea) fenyeget; vagy kiegészítő terápiaként olyan betegek esetében, akik nem reagálnak vagy nem adnak teljes választ az anti-VEGF-kezelésre. A lézerkezelés ismételhető. Az újratekezés attól függ, hogy az OCT, esetleg a fluoreszcein-angiográfia alapján jelen van-e még perzisztáló retinamegvastagodás és szivárgás. Az anti-VEGF-szerek olyan, DMO-ban szenvedő betegeknél is használhatók, akik már átettek fokális lézerkezelésen, de az OCT alapján a makulaödéma perzisztál.

Kevésbé hatásos kezelések:

Intravitreális glukokortikoidok – Az intravitreális triamcinolon monoterápia előnyös lehet néhány, refrakter DMO-ban szenvedő beteg esetén. Ugyanakkor a többi intravitreális injekcióhoz hasonlóan az előnyök itt is csak átmenetiek, és ellenpontozza őket a mellékhatások (glaukóma, katarakta) megnövekedett kockázata. Az intravitreális implantátumok hosszabb időn keresztül adják le a glukokortikoidot, azonban ezek használatakor is nagy a kataraktaképződés és a glaukóma kockázata. A glukokortikoidok kombinációja fotokoagulációval vagy anti-VEGF-szerekkel nem minden esetben javítja a látásélességet, vagy csökkentheti az anti-VEGF-injekciók számát. A glukokortikoidokat tartalmazó kombinációs kezelés jótékony lehet a DMO refrakter eseteiben.

Vitrektómia – A folyamatos gyógyszeres terápia helyett javasolt olyan betegek esetén, akik klinikailag jelentős DMO-ja refrakter az intravitreális anti-VEGF-terápiára és a fotokoagulációra, illetve olyan betegek esetén, akiknél a vitreomakuláris trakció bebizonyosodott (Grade 2C).

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban jelenleg nincsen rendszerszinten támogatott gyógyszeres terápia. Támogatott kezelésként a lézeres fotokoaguláció és a vitrektómia érhető el. Ezek betegköre nem egyezik meg teljesen az anti-VEGF terápiák betegkörével.

Intravitreális érújdonképződés-gátló (anti-VEGF) kezelésben (aflibercept, ranibizumab, faricimab, brolucizumab) egyedi méltányossági alapon részesülhetnek a betegek a kérelmezett DMO indikációban.

A Technológiai-Értékelő Főosztály megjegyzi, hogy az NNGYK publikus weboldalán elérhető „Indikáción túli gyógyszerrendelési ajánlás” a bevacizumab alkalmazását is lehetővé teszi a kérelmezett indikációban.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költségminimalizációs elemzésében vizsgált komparátorok: aflibercept, faricimab és ranibizumab.

A Kérelmező komparátorválasztása a szakmai irányelveknek megfelel, a nemzetközi terápiás irányelvek ajánlása szerint az aflibercept, faricimab és a ranibizumab megfelelő terápiás alternatívának tekinthető.

Ugyanakkor a kérelemben szereplő DMO indikációban a három hatóanyag hazai finanszírozási jellemzőit tekintve rendszerszinten nem támogatott. (egyedi méltányossággal rendelhetők).

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Relatív hatásosság

- *brolocizumab vs. aflibercept*

A brolocizumab 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 Beovu 6 mg 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 brolocizumab (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.

Az összesített szemészeti és nem szemészeti nemkívánatos események aránya az aflibercepthez hasonló volt az egyes vizsgálatokban a brolocizumab esetében.

- *brolocizumab vs. lézeres fotokoaguláció*

Nem került bemutatásra a lézeres fotokoagulációhoz viszonyított hatásosság és biztonságosság.

- *brolocizumab vs. ranibizumab, valamint brolocizumab vs bevacizumab*

A Kérelmező jelen kérelemben az egészséggazdasági elemzésben használja fel egy általa végzett nem publikált NMA közvetett összehasonlítás eredményeit.

A NMA eredményei arra utalnak, hogy a brolocizumab *hasonló átlagos változást eredményezett* a BCVA-ban a kiindulási időponttól az 1. évig, mint az egyéb anti-VEGF-ek, és a legalacsonyabb injekciós gyakorisággal rendelkezett (ha a kezeléseket molekulánként összevonták) a kiindulási értéktől az 1. évig, továbbá a brolocizumabbal történő kezelés kedvezőbb lehet a retinális vastagság csökkentése szempontjából, mint a *ranibizumab és a bevacizumab*.

A vizsgálat tervezésének és a betegek jellemzőinek heterogenitása és a hatásbecslések pontatlansága (azaz széles 95% CrI-k) korlátozza a NMA-ból levonható következtetéseket.

4.2. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az egészség-gazdaságtani elemzésben KESTREL és KITE vizsgálat eredményei, valamint egy a Kérelmező által készített hálózati metaanalízis adatai kerültek felhasználásra.

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 az aflibercept, ranibizumab és faricimab terápiákkal került összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 1 éves ciklusokban 20 éves időtávval, tehát a betegkör átlagéletkorát (63,06 év) is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő KITE és KESTREL klinikai vizsgálatok mintáját alapul véve, valamint egy nem publikált hálózatos metaanalízis eredményeit felhasználva készítették el.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben a vizsgált eljárások mindegyikénél azonos hatásosságot feltételeztek, melyet egy nem publikált hálózatos metaanalízis támaszt alá. Az egyes kezelések erőforrás-felhasználási mintázatai és a mellékhatások előfordulási gyakoriságai a KITE és KESTREL vizsgálatokból és az NMA-ból származnak. A költségek hazai, finanszírozói adatforrásokból származnak.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés alacsonyabb költségek (XXX Ft) mellett az igazolt klinikai többletelőny hiányában definíciószerűen az aflibercept komparátor eljárásával megegyező mértékű egészségnyereséget számszerűsít a brolucizumab kezelés javára 20 éves időtávon.

A Technológia-Értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy a Kérelmező a 2025. augusztusi PUPHA-ban szereplő adatokat használta fel számításaihoz. Azonban 2025. november hónaptól a PUPHA-ban szereplő aflibercept hatóanyagú készítmények köre bővült az Afqlir 40 mg/ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben, 1x és az Afqlir 40 mg/ml oldatos injekció injekciós üvegben, 1x készítményekkel, valamint 2025. december hónaptól a Vgenfli 40 mg/ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben, 1x készítménnyel, melyek termelői árai jelentősen alacsonyabbak, mint a Kérelmező számításaihoz használt Eylea 40 mg/ml oldatos injekció, injekciós üvegben, 1x készítményé. A legalacsonyabb árú Vgenfli árával számolva a Kérelmező által bemutatottnál jelentősen alacsonyabb mértékű megtakarítás (XXX Ft) számszerűsíthető 20 éves időtávon.

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés magasabb költségek (XXX Ft) mellett az igazolt klinikai többletelőny hiányában definíciószerűen a ranibizumab komparátor eljárásával megegyező mértékű egészségnyereséget számszerűsít a brolucizumab kezelés javára 20 éves időtávon.

A költségminimalizáció teljesüléséhez a brolucizumab termelői árának XX%-os csökkentése szükséges.

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés alacsonyabb költségek (XXX Ft) mellett az igazolt klinikai többletelőny hiányában definíciószerűen a faricimab komparátor

eljárásával megegyező mértékű egészségnyereséget számszerűsít a brolucizumab kezelés javára 20 éves időtávon.

A Technológia-Értékelő Főosztály kiegészítésként megjegyzi, hogy az off-label alkalmazható bevacicumabbal szemben a Kérelmező által benyújtott modell alapján XX%-os árcsökkenés mellett teljesülne a költségminimalizáció.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslésére egy epidemiológiai adatokkal támogatott saját adatokra épülő elemzést alkalmazott, mely alapján a teljes kezelt betegszám a Beovu terápia esetében az 1., 2., 3., és 4. év végére 300, 400, 500 és 620 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a Beovu listaáron számított kiszerezésenkénti bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft, a kezelés költsége az első évben aktív betegség esetén XXX Ft, a második évtől XXX Ft. Nem aktív betegség esetén a Beovu kezelés költsége az első évben XXX Ft, a második évtől XXX Ft. A komparátor Eylea kezelés költsége az első évben XXX Ft, a második évtől XXX Ft. A komparátor Raniviso kezelés költsége évente XXX Ft. A komparátor Vabysmo kezelés költsége nem aktív betegség esetén az első évben XXX Ft, a második évtől XXX Ft. A Vabysmo kezelés költsége aktív betegség esetén az első évben XXX Ft - XXX Ft, a második évtől XXX Ft - XXX Ft a 8 vagy 12 hetes fenntartó adagolástól függően.

A Technológia-Értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy a PUPHA-adatbázisban legalacsonyabb árral rendelkező aflibercept hatóanyagú Vgenfli kezelés költsége az első évben XXX Ft, a második évtől XXX Ft.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, támogatott áron számított, a Beovu terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft és XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben. Az Eylea, Raniviso és Vabysmo komparátorok költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft és XXX Ft.

A Technológia-Értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy a költségvetési hatás elemzésben az egyes készítmények adagolása nem felel meg azok alkalmazási előírásaiban található adagolásnak. Emiatt a Kérelmező által becsült költségvetési hatás becslés fenntartásokkal kezelendő.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A relatív hatásosságot jellemző adatok aflibercept komparátorral összehasonlítva non-inferioritás igazolására tervezett vizsgálatból származnak, így a klinikai többletelőny megléte definíciószerűen nem igazolható.

A Kérelmező komparátorválasztása limitációkkal rendelkezik. Jelenleg a DMO indikációban a rendszerszintű ellátás nem megoldott. Az anti-VEGF aflibercept, ranibizumab, faricimab hatóanyagok egyedi méltányosság keretein belül rendelkezhetők.

A brolucizumab mindkét szembe történő egyidejű beadásának biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták.

Nem állnak rendelkezésre direkt összehasonlító vizsgálatok más anti-VEGF terápiákkal.

Az alkalmazási előírás szerint: Korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre a Beovu-kezelés alkalmazásáról olyan diabeteses betegeknél, akiknek a HbA_{1c}-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.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy rendszerszinten támogatott komparátorral szemben nem készült elemzés, valamint a választott komparátorok DMO indikációban történő rutinszerű alkalmazását a Kérelmező nem támasztotta alá.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a Kérelmező a 2025. augusztusi PUPHA-ban szereplő adatokat használta fel számításaihoz. Azonban 2025. november hónaptól a PUPHA-ban szereplő aflibercept hatóanyagú készítmények köre bővült az Afqlir 40 mg/ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben, 1x és az Afqlir 40 mg/ml oldatos injekció injekciós üvegben, 1x készítménnyel, valamint 2025. december hónaptól a Vgenfli 40 mg/ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben, 1x készítménnyel, melyek termelői árai jelentősen alacsonyabbak, mint a Kérelmező számításaihoz használt Eylea 40 mg/ml oldatos injekció, injekciós üvegben, 1x készítményé. Az egészség-gazdaságtani elemzésben az aflibercept költsége egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket befolyásoló bizonytalansági tényező, mely nem jelentős.

8. Konklúzió

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TÉF által javasolt besorolása szerint a brolicizumab nem nyújt klinikai többletelőnyt 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 megjelölt indikációban kielégítetlen terápiás szükséglet áll fenn. A kérelmezett DMO indikációban nem érhető el rendszerszinten támogatott VEGF-gátló terápia. A kérelmezett készítmény unmet medical need kielégítését célozza.

A TÉF megjegyzi, hogy a ranibizumab bioszimilár készítményei után az aflibercept lejáró szabadalom miatt további bioszimilár készítmények megjelenése várható.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a brolicizumab alkalmazásával költségmegtakarítás és azonos mértékű egészségnyereség számszerűsített az aflibercept és faricimab komparátorokkal szemben, valamint többletköltség és azonos mértékű egészségnyereség számszerűsített a ranibizumab komparátorral szemben. Az egészség-gazdaságtani elemzés típusa a klinikai többletelőnyről szóló konklúzió alapján megalapozottnak tekinthető. A benyújtott elemzés alapján a ranibizumab komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron nem költséghatékony. A kérelmezői alapeset alapján hazai körülmények között legalább XX%-os árcsökkenés lehet szükséges a brolicizumab költséghatékonyágának igazolásához. A Beovu társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást eredményezne a finanszírozó részére, ugyanis a választott komparátorok nem rendszerszinten támogatottak a kérelmezett indikációban.

A terápia HTA szempontból történő megítéléséhez és így a társadalombiztosításba történő befogadásához a Kérelmező részéről további egészség-gazdaságtani elemzés elkészítése szükséges.



Jelen beadvány következtetéseinek döntéshozatali célú felhasználhatósága korlátozott az alábbi okok miatt:

- a választott komparátorok nem rendszerszinten támogatottak a kérelmezett indikációban.