

1 Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem az **Eylea 114,3 mg/ml oldatos injekció, 1x injekciós üvegben** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék tételes támogatását kéri a 9/1993. (IV.2.) NM rendelet 1/A. számú melléklet szerint a következő, új indikációban:

„Felnőttek esetében látáscsökkenés diabeteses macula oedema (DMO) következtében.”

A készítmény hatóanyaga, az S01LA05 ATC-kódú aflibercept, mely jelenleg időskori neovaszkuláris (nedves típusú) macula degeneratio (AMD) indikációban támogatott tételes támogatási kategóriában.

A Eylea 114,3 mg/ml oldatos injekció készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat:

„Az Eylea felnőtteknél a következők kezelésére javallott:

neovascularis (nedves) időskori macula-degeneratio (nAMD),

látáscsökkenés diabeteses macula oedema (DMO) következtében.”

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

Kérelmezett indikáció alapján definiált	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	Diabetese macula oedema (DMO) következtében látáscsökkenést szenvedők (18 év felett).	Az Eylea-kezelés havonta egy injekcióval kezdődik, három egymást követő adagig, a kezelési intervallum ezután 2 havonta egy injekció. A kezelőorvos döntése alapján az injekciók beadása között eltelt időtartam ezután akár 4 hónapra is növelhető a látási és/vagy az anatómiai eredményeket figyelembe véve. Ezt követően a kezelések közötti időintervallum a kiterjesztett adagolási rend („treat-and-extend”) szerint tovább növelhető, akár 5 hónapra, mindaddig, amíg a látási és/vagy az anatómiai eredmények állandóak maradnak.	Az elemzés alapeseti komparátora a lézeres fotokoaguláció, azonban a beadvány kiegészítő elemzésként bemutatja egyéb VEGF-gátló kezeléseket is a kérelmezett készítménnyel szemben (aflibercept 2 mg, ranibizumab, faricimab és off-label bevacizumab).	Látásélesség stabilizálása, esetleg látás javulás.
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált	DMO-val diagnosztizált felnőtt betegek, akik látásélessége (BCVA) 35-78 ETDRS betű között van.	aflibercept 8 mg intravitrealis injekció 12 hetente (Q12W) vagy 16 hetente (Q16W) (az első 3 injekciót követően, melyeket havonta kell beadni)	Finanszírozott terápia: lézeres fotokoaguláció Modellezett komparátorok: • aflibercept 2 mg PRN, • faricimab 6 mg T&E, majd 3.évtől PRN, • ranibizumab 0,5 mg T&E. Off-label bevacizumab 1,25 mg PRN	Elsődleges hatásossági végpont a legjobb korrigált látásélesség (BCVA) 52. hétig bekövetkező változása volt a kiinduláshoz képest.
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő	DMO-val diagnosztizált felnőtt betegek, akik látásélessége (BCVA) 35-78 ETDRS betű között van.	aflibercept 8 mg intravitrealis injekció 12 hetente (Q12W) vagy 16 hetente (Q16W) (az első 3 injekciót követően, melyeket havonta kell beadni)	Finanszírozott terápia: lézeres fotokoaguláció Modellezett komparátorok: • aflibercept 2 mg PRN, • faricimab 6 mg T&E, majd 3.évtől PRN, • ranibizumab 0,5 mg T&E. Off-label bevacizumab 1,25 mg PRN	Elsődleges hatásossági végpont a legjobb korrigált látásélesség (BCVA) 52. hétig bekövetkező változása volt a kiinduláshoz képest.

Forrás: TÉF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

A megjelölt indikációban elérhető, finanszírozott alternatíva a lézeres fotokoaguláció, valamint egyedi méltányosság keretein belül, illetve off-label alkalmazásban más VEGF-gátlók (ranibizumab, faricimab, bevacizumab) érhetők el.

A kérelmezett indikáció bizonyos stádiumaiban és/vagy megjelenési formáiban (klinikailag jelentős és/vagy centrális érintettségű DMO) a szakmai irányelvek elsődlegesen választandó kezelésként az anti-VEGF készítmény intravitreális injekcióját jelölik meg.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében a lézeres fotokoagulációs kezelés a komparátor terápia. Emellett kiegészítő elemzést mutat be egyéb VEGF-gátló kezelésekkel (aflibercept 2 mg, ranibizumab, faricimab és off-label bevacizumab) szemben.

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

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Relatív hatásosság

A VIVID és a VISTA vizsgálatokban a 2 mg aflibercept hatóanyag superioritása igazolódott a lézeres kezeléssel szemben.

A Protocol T vizsgálatban a 2 mg aflibercept hatóanyag superioritása igazolódott bevacizumab és ranibizumab hatóanyagokkal szemben az 52. hétnél.

A PHOTON vizsgálatban a kérelmezett, 8 mg aflibercept hatóanyag tartalmú készítmény (12 és 16 hetente adagolt) non-inferioritását igazolták a 2 mg aflibercept hatóanyag tartalmú (8 hetente adagolt) készítményhez viszonyítva a látásélesség-javulás végponton.

4.2. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

A lézeres kezeléssel szembeni összehasonlítás során a Kérelmező a VIVID, VISTA és PHOTON klinikai vizsgálatból származó adatokat használ fel.

A VEGF-gátlókkal történő összehasonlítások kétlépcsős, indirekt összehasonlításokon és egy, a beadvány által megnevezett limitációkkal értékelendő hálózatos metaanalízisen (NMA) alapulnak.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költség-hasznossági típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben az aflibercept terápia alapesetben lézeres fotokoagulációs kezeléssel, illetve kiegészítő elemzést mutat be egyéb VEGF-gátló kezelésekkel aflibercept 2 mg-os, ranibizumab, faricimab és off-label bevacizumab terápiával szemben. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés éves ciklusokban 20 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai a VIVID-VISTA és PHOTON vizsgálatokból, a hasznossági adatok az előbbi, az engedélyezés alapjául is szolgáló vizsgálatból és szekunder forrásokból, az erőforrás-felhasználási mintázatok finanszírozói adatbázis-elemzésekből származnak. A további gyógyszeres kezelés költségei hazai, finanszírozói adatforrásokból származnak.

Az off-label bevaziumab terápia összevetésekor szintén költség-hasznossági elemzés készült, melyben az elemzés hatásossági és erőforrás-felhasználási adatai a Protocol T és a PHOTON klinikai vizsgálatokból származnak.

További kiegészítő elemzésben az egyéb VEGF-gátlóhoz képest készült költségminimalizációs elemzés, ahol az erőforrás-felhasználási adatok az NMA-ból származnak, míg a költség-inputokat a finanszírozási adatbázisokból.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés az aflibercept terápia esetében többlet-egészségnyereséget (0,72 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a lézeres fotokoaguláció komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 20 éves időtávon. Ennek megfelelően az aflibercept terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) magasabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP másfélszeresében meghatározott küszöbértéke (10 234 968 Ft/QALY).

Az aflibercept terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a látásélesség javulása; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően az Eylea gyógyszer akvizíciós költségei. A hazai körülmények közötti költséghatékonyság igazolásához szükséges, listaár arányában számított árcsökkentés mértéke XXX %.

A TéF kiegészítésképp megjegyzi, hogy off-label bevacizumab terápiával szemben szintén többlet-egészségnyereséget (0,38 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) az alapesetben bemutatott 20 éves időtávon. Ennek megfelelően az aflibercept terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) magasabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP másfélszeresében meghatározott küszöbértéke (10 234 968 Ft/QALY). A releváns küszöbérték eléréséhez szükséges árcsökkentés mértéke legalább XXX %.

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 az aflibercept terápia rendre 36%, 40%, 39%, 39%-os várható piaci részesedést) az 1., 2., 3., és 4. év végére 1 000, 1 250, 1 350 és 1 500 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben az aflibercept listaáron számított kiszerezésenkénti bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft, éves költsége XXX Ft. Az alapeseti elemzésben komparátor lézeres fotokoaguláció esetén XXX Ft a terápiás költség.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, támogatott áron számított, az aflibercept terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX Ft XXX Ft - XXX Ft – 1 XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben. A komparátor költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX Ft – XXX Ft – XXX Ft – XXX Ft.

A TéF megjegyzi, hogy a Kérelmező azzal a feltételezéssel él, hogy az aflibercept 8 mg terápia az egyedi méltányosság keretében elérhető aflibercept 2 mg kezelést és az off-label alkalmazott bevacizumab kezelést váltja le, így a kasszahatás elemzésben nem szerepel az elsődleges komparátor terápia.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A kezelésre alkalmas betegpopuláció becslése bizonytalan.

A magasabb hatóanyag tartalmú készítménnyel hosszútávú adatok nem állnak rendelkezésre.

A komparátornak választott lézeres terápia és a VEGF-gátlókkal végzett kezelés betegpopulációja nem fedt egymást.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy a Kérelmező nem készített PSA és DSA vizsgálatot. Az egészség-gazdaságtani elemzésben az érzékenységi vizsgálatok egy nem számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a Kérelmező kétlépcsős indirekt összehasonlítás alapján feltételez hatásosságbeli előnyt, ezen feltételezést a TéF elfogadja, ugyanakkor további bizonytalanságot rejt magában a terápia hatásosságára, költséghatékonyságára vonatkozóan.

8. Nemzetközi kitekintés

A skót SMC 2014.10.10.-én kelt állásfoglalása alapján az aflibercept hatóanyagot feltétellel ajánlotta korlátozott használatra DMO indikációban. A használat feltétele 75 vagy annál kevesebb kezdeti betűérték volt a korrigált látásélesség (EDTRS) tekintetében.

A kanadai CADTH 2024 februárjában készült ajánlás tervezete alapján a 8 mg aflibercept hatóanyag tartalmú készítményt a következő minimum feltételekkel ajánlja DMO indikációban:

-a PHOTON vizsgálatban megfogalmazott beválogatási kritériumok fennállása

-a kezdeti engedélyezés maximális időtartama 6 hónap

-az engedély megújításához a kiinduláshoz képest legalább 15 betűértéknek megfelelő látásélesség javulás 6 hónap alatt

-betegkövetés DMO kezelésében jártas szakorvos által

9. Konklúzió

A megjelölt indikációban fennáll a kielégítetlen terápiás szükséglet.

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint a 2 mg aflibercept terápia nyújtotta a klinikai többletelőny *meglelte valószínűsíthető, mértéke nem meghatározható a lézeres terápia komparátorhoz viszonyítva*, a klinikailag és a beteg számára egyaránt relevánsnak tekinthető a látásélesség végponton. Ezt magas evidencia szintű, közepes torzítási kockázattal jellemezhető vizsgálatból származó klinikai bizonyítékok támasztják alá.

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint a 2 mg aflibercept terápia nyújtotta a klinikai többletelőny *meglelte valószínűsíthető, mértéke nem meghatározható a bevacizumab és ranibizumab terápia komparátorokhoz viszonyítva*, a klinikailag és a beteg számára egyaránt relevánsnak tekinthető a látásélesség végponton. Ezt magas evidencia szintű, közepes torzítási kockázattal jellemezhető vizsgálatból származó klinikai bizonyítékok támasztják alá.

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint a 8 mg afliberceptet tartalmazó Eylea 114,3 mg/ml oldatos injekció, 1x injekciós üvegben terápia non-inferioritása igazolódott a 2 mg afliberceptet tartalmazó Eylea 40 mg/ml oldatos injekció, 1x készítmény terápia komparátorhoz viszonyítva, a klinikailag és a beteg számára egyaránt relevánsnak tekinthető a látásélesség végponton. Ezt magas evidencia szintű, alacsony torzítási kockázattal jellemezhető vizsgálatból származó klinikai bizonyítékok támasztják alá

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján az aflibercept alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsített a lézeres fotokoaguláció komparátorral szemben, az egészség-gazdaságtani elemzés típusa a klinikai többletelőnyről szóló konklúzió alapján megalapozottnak tekinthető. A benyújtott elemzés alapján a lézeres fotokoaguláció komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron nem költséghatékony. A kérelmezői alapeset alapján hazai körülmények között legalább XXX%-os árcsökkenés lehet szükséges az aflibercept költséghatékonyságának igazolásához. Az aflibercept társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatásiáramlást eredményez a finanszírozó részére.

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

Jelen beadvány következtetéseinek döntéshozatali célú felhasználhatósága korlátozott az alábbi okok: miatt kasszahatás elemzésben nem került bevonásra az elsődleges komparátor terápia.