

## Sumár hodnotení zahraničných HTA agentúr liečiva brolucizumab (Beovu) pre pacientov s vlhkou vekom podmienenou degeneráciou makuly

### Návrh

Číslo žiadosti: 19297

ATC /SUKL: S01LA06 / 3691D

OPS: S01

### Odporúčania

Dátum poslednej aktualizácie: 27.04.2020

Autor: Daniel Kozák, M.Sc.

Kontroloval: MA. Michal Staňák, Dr.phil, AKC

Účel dokumentu: podklad pre kategorizačnú komisiu

<b>Zdravotný problém</b>
<p>Vekom podmienená degenerácia makuly (VPDM) je chronické ochorenie oka, ktoré ovplyvňuje správne fungovanie strednej časti sietnice (makuly) nachádzajúcej sa v zadnej časti oka. VPDM patrí medzi hlavné príčiny slepoty u pacientov vo vyššom veku. V Európe je VPDM zodpovedná za približne pätinu prípadov slepoty. VPDM má suchú a vlhkú formu. Vlhká forma je 9x zriedkavejšia ako suchá, ide však o závažnejší, rýchlejšie progresujúci typ. [1] Degenerácia vzniká abnormálnym rastom ciev, z ktorých krv a iné tekutiny môžu prenikať do makuly a spôsobovať opuch. Ochorenie pacientom spôsobuje postupnú stratu centrálného videnia. [2]</p> <p>Na Slovensku je sledovaných 21 tisíc pacientov s vlhkou VPDM, ročne pribudne okolo 3 400 prípadov. Rizikovými faktormi sú najmä vek, výskyt ochorenia v rodine, typ rasy a nezdravý životný štýl. [1]</p>
<b>Opis technológie a komparátorov</b>
<p><b>Predpokladaný mechanizmus účinku</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Brolucizumab (Beovu) je monoklonálna protilátka, ktorá bola navrhnutá na blokovanie vaskulárneho endotelového rastového faktora A (VEGF-A), na ktorý sa v tele po podaní naviaže. VEGF-A je zodpovedný za rast ciev a únik tekutiny do makuly. Blokovanie VEGF-A brolucizumabom znižuje rast týchto ciev a kontroluje únik tekutiny i opuch. [2]</li></ul> <p><b>EMA / FDA registrácia</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• V EMA bol Beovu registrovaný v 02/2020. [2] Schválená indikácia:<ul style="list-style-type: none"><li>○ „Beovu je indikovaný u dospelých na liečbu neovaskulárnej (vlhkej) vekom podmienenej degenerácie makuly (VPDM).“ [3]</li></ul></li><li>• V FDA bol Beovu registrovaný na rovnakú indikáciu v 07/2019. [4]</li></ul> <p><b>Požadovaná hrazená indikácia na Slovensku</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <u>Požadovaná hrazená indikácia na Slovensku je užšia ako registrácia v EMA. Držiteľ registrácie navrhuje pre vlhkú VPDM podobné indikačné obmedzenie, ktoré je však širšie, ako v súčasnosti platí pre Aflibercept (Eylea) a Ranibizumab (Lucentis).</u> Navrhnuté indikačné obmedzenie: [1]<ul style="list-style-type: none"><li>○ „Hrazená liečba sa u pacientov s vlhkou formou VPDM môže indikovať za predpokladu splnenia nasledujúcich kritérií:<ul style="list-style-type: none"><li>a) Vstupná zraková ostrosť v rozmedzí 20/25 – 20/200, u monokulov 20/25 – 20/320</li><li>b) Preukázaná aktívna subfoveálna neovaskulárna VPDM</li><li>c) Znamky aktivity CNV lézie preukázané na OCT a/alebo FAG a/alebo A-OCT</li><li>d) Priložený diagnostický záver k vyšetreniam a snímka OCT a/alebo FAG a/alebo A-OCT“</li></ul></li><li>○ „Hrazená liečba sa ukončí v nasledujúcich prípadoch:<ul style="list-style-type: none"><li>a) Pokiaľ je zraková ostrosť pacienta horšia ako 20/200, u monokulov 20/400</li><li>b) Ak na základe anatomického nálezu v makule nie je možné očakávať ďalší efekt liečby“</li></ul></li><li>○ „Vylučujúcim kritériom liečby je Infarkt myokardu alebo NCMP za obdobie predchádzajúcich 3 mesiacov.“</li><li>○ „Na základe verejného zdravotného poistenia sa uhrádza maximálne 8 dávok brolucizumabu (podávané intravitreálne) do jedného oka v prvom roku liečby a maximálne 6 dávok brolucizumabu do jedného oka za rok v nasledujúcich rokoch.“</li></ul></li></ul>

#### Miesto v terapeutickú praxi a komparátor

- Pre liečbu vlhkej VPDM sú v EMA registrované dva tzv. anti-VEGF liečiva s podobným mechanizmom účinku aj spôsobom užívania ako brolucizumab (Beovu) - aflibercept (Eylea) a ranibizumab (Lucentis). [5, 6] Uvedené liečiva boli zvolené ako komparátory v zahraničných hodnoteniach.
  - Obidva liečiva sa používajú aj v klinickej praxi na Slovensku, V roku 2018 užívalo tieto lieky spolu približne 5 200 pacientov s vlhkou VPDM. [1]
- V zahraničí sa off-label používa aj výrazne lacnejšie liečivo bevacizumab (Avastin, tiež anti-VEGF). Použitie VEGF-A liekov (Aflibercept, ranibizumab aj bevacizumab) je odporúčané pri liečbe vlhkej VPDM podľa postupov Americkej akadémie očných lekárov. [7]
- Brolucizumab sa v klinických štúdiách snažil preukázať, že nie je horší ako liek aflibercept. Držiteľ registrácie prezentuje potenciálne menej časté užívanie brolucizumab ako výhodu v porovnaní s aflibercept a ranibizumab. [1]

#### Navrhovaná úhrada VZP

- Držiteľ registrácie navrhuje úhradu vo výške 669 eur za 1 ks balenie. Liek sa podáva formou injekcií do oka každé 2 alebo 3 mesiace (v závislosti od aktivity choroby), pričom počas prvých troch mesiacov sa aplikuje 1x za mesiac. Liek sa užíva dlhodobo. [1]

#### Metóda

Cieľom tejto analýzy bolo zistiť závery zahraničných HTA agentúr ((NICE, CADTH, IQWiG, HAS, SMC) ohľadom použitia lieku brolucizumab na liečbu vlhkej VPDM a predložiť ich ako podklad do diskusie pre kategorizačnú komisiu. Výsledky boli dohľadované ručne na stránkach relevantných agentúr a v registroch klinických štúdií.

#### Výsledky (sumár odporúčaní zahraničných agentúr)

##### Báza primárnych dôkazov použitých v hodnoteniach zahraničných agentúr

Brolucizumab je v EMA registrovaný na základe dvoch dvojito-zaslepených randomizovaných klinických štúdií fázy 3: Hawk (NCT02307682) a Harrier (NCT02434328), v ktorých liek brolucizumab preukazoval non-inferioritu k lieku aflibercept. Obidve štúdie boli použité v hodnoteniach zahraničných HTA agentúr.

- Klinické štúdie boli realizované v rokoch 2014 – 2017 v 408 lokalitách v Amerike, Európe, Ázii a Austrálii, v dĺžke 2 roky (96 týždňov), zahŕňali spolu 1 459 pacientov vo veku nad 50 rokov s vlhkou formou VPDM, ktorí užívali brolucizumab 6 mg (730 pacientov) alebo aflibercept 2 mg (729 pacientov), ďalších 358 pacientov užívalo brolucizumab 3 mg v štúdií HAWK. [8,9,10]
- Primárnym ukazovateľom bola zmena v tzv. „best corrected visual acuity“ (BCVA) skóre po 48 týždňoch (meria aké najlepšie videnie je pacientove oko schopné dosiahnuť). Medzi hlavné sekundárne ukazovatele patrili zmeny BCVA v rôznych časových horizontoch či podiel pacientov užívajúcich liek brolucizumab každých 12 týždňov (podiel pacientov s odpoveďou). [8,9]
- V klinických štúdiách bol komparátor aflibercept podávaný každých 8 týždňov, nie podľa odpovede na liečbu (treat-and-extend - TREX), pričom TREX je bežnou klinickou praxou. [11]

#### Zhrnutie záverov HTA agentúr:

- Použitie brolucizumab pre vlhkú VPDM ohodnotilo 5 z 5 agentúr (NICE, CADTH, IQWiG, HAS, SMC) v rokoch 2020 - 2021.
- Tri agentúry (NICE, CADTH a SMC) odporúčajú hradiť liečivo za podmienok, že náklady neprekročia náklady na iné liečivá určené na vlhkú VPDM. Tieto tri agentúry konštatovali preukázanie non-inferiority, dodatočný prínos liečiva oproti komparátorom hodnotenia nepotvrdili.
- HAS odporúča brolucizumab nehradiť, pri liečive boli zaznamenané vyššie závažné okulárne nežiaduce účinky ako pri komparátoroch.
- IQWiG mal výhrady k dátam z klinických štúdií ohľadom frekvencie podávania komparátora a nedokázal preto hodnotiť klinický prínos.

### **Odporúčania HTA agentúr:**

#### NICE (aktualizácia k 02/2021) [11]:

- Odporúčanie hradiť brolucizumab ako jednu z možností na liečbu vlhkej VPDM za neverejne dohodnutých podmienok zľavy z ceny.
- Indikačné obmedzenia zvolené totožne s odporúčaniami pre komparátory aflibercept a ranibizumab
  - Zraková ostrosť je v rozpätí 6/12 - 6/96 (metrický systém).
  - Centrálna jamka nie je trvalo štrukturálne poškodená.
  - Veľkosť lézie je menšia alebo rovná 12 plochám disku v najväčšej lineárnej dimenzii.
  - Existuje predpoklad nedávnej progresii ochorenia.
- NICE konštatuje, že brolucizumab má klinickú účinnosť aj bezpečnostný profil obdobný ako komparátory. Hoci bol zaznamenaný vyšší výskyt retinálnej vaskulárnej oklúzie pri brolucizumabe, podľa NICE je tento výskyt zriedkavý a nemal by ovplyvniť záver o porovnateľných výsledkoch liečiva.
- Preferovaným liečivom pri pacientoch s vlhkou VPDM by mala byť najlacnejšia možnosť (po zohľadnení zľav a nákladov na podanie) spomedzi brolucizumab, aflibercept a ranibizumab.
- V predloženej modeli NICE upravilo frekvenciu podávania aflibercept a ranibizumab, aby podávanie zodpovedalo klinickej praxi (flexibilný režim treat-and-extend).

#### CADTH (aktualizácia k 07/2020) [12]:

- Odporúčanie hradiť brolucizumab za podmienky, že náklady sú maximálne na úrovni najlacnejšej hradenej liečby na vlhku VPDM.
- Pri hodnotení si CADTH vyžiadala od držiteľa registrácie aj porovnanie s liečivom bevacizumab, ktorý je v Kanade hradený off-label.
- Pri analýze s komparátorom aflibercept, dosiahol aflibercept mierne vyšší klinický prínos ako brolucizumab, s ICER 1,9 mil. eur / QALY (zistený prínos však nebol štatisticky významný).
- Nebolo preukázané, že by brolucizumab bolo možné podávať menej často ako komparátory.

#### IQWIG (aktualizácia k 07/2020) [13]:

- IQWIG prínos nehodnotil. Dáta z klinických štúdií Hawk a Harrier neboli podľa IQWIG relevantné z dôvodu, že komparátor nebol podávaný vo frekvencii v súlade s SPC. IQWIG preto konštatoval, že pridaný benefit lieku nebol potvrdený.

#### HAS (aktualizácia k 12/2020) [14]:

- Odporúčanie nehradiť liečivo brolucizumab.
- Nedostatočný klinický prínos v hodnotení klinickej účinnosti (SMR), kvôli vyššiemu riziku závažných okulárnych nežiadúcich účinkov (3,4% brolucizumab vs. 1,5% aflibercept), najmä retinálnej vaskulitídy a/alebo retinálnej vaskulárnej oklúzie (odhadovaný výskyt pri 1 z 1 000 podaní)
  - pridaný prínos do klinickej praxe (ASMR) nestanovený z dôvodu nedostatočného SMR.
- Okrem aflibercept a ranibizumab, je bevacizumab v hodnotení uvedený ako tiež relevantný komparátor.
- Benefit brolucizumabu v nižšom počte potrebných dávok nie je potvrdený, keďže fixné nastavenie frekvencie komparátora v klinických štúdiách nezodpovedalo klinickej praxi.

#### SMC (aktualizácia k 09/2020) [15]:

- Odporúčanie hradiť brolucizumab za neverejne dohodnutých podmienok zľavy z ceny.
- Podľa SMC bolo preukázané, že brolucizumab nemá horšie výsledky v porovnaní s inými VEGF-A liekmi.
- Držiteľ registrácie predložil analýzu minimalizácie nákladov.
- Nebolo preukázané, že by frekvencia podania brolucizumabu mohla byť menej častá z dôvodu metodického nedostatku dizajnu klinických štúdií.

## Diskusia

- Držiteľ registrácie použil na Slovensku analýzu užitočnosti nákladov (CUA) namiesto analýzy minimalizácie nákladov (CMA):
  - Žiadna z posudzovaných agentúr nekonštatovala pridaný klinický účinok lieku brolucizumab, napriek tomu držiteľ v žiadosti uvádza klinický prínos na úrovni 0,019 QALY oproti aflibercept. Podľa držiteľa registrácie je prínos spôsobený vyšším ziskom písmen v období po 2 rokoch liečby a vyššou mierou zotrvania na liečbe. Konštatovanie prínosu je v rozpore so zisteniami CADTH.
  - Klinické štúdie Hawk a Harrier boli dizajnované na zistenie non-inferiority, nie je preto vhodné odvodzovať prínos lieku v niektorej oblasti, keďže uvádzaná superiorita môže byť len dôsledkom exploratívnej analýzy (dáta z klinických štúdií boli analyzované sponzorom, nie nezávisle), rovnaký názor vyjadril SMC.
- Držiteľ registrácie uvádza ako prínos lieku aj potenciálne menej časté podávanie injekcií, čo na základe realizovaných klinických štúdií nie je možné konštatovať.
  - CADTH, HAS a SMC explicitne konštatujú, že nebolo preukázané, že liečivo brolucizumab je možné pacientom podávať menej často ako liečivo aflibercept.
  - Aktuálne prebieha 64 týždenná klinická štúdia Talon (NCT04005352) so vzorkou 692 pacientov a komparátorom aflibercept, ktorej ukončenie je naplánované na Q1 2022. Dávkovanie aflibercept by v tejto štúdii malo zodpovedať klinickej praxi. [16]
- Výskyt závažných okulárnych nežiadúcich účinkov je častejší u brolucizumab ako u komparátorov. Používanie liečiva brolucizumab môže byť preto spojené s vyšším rizikom.
  - Zatiaľ čo HAS kvôli uvedenému odporučil liek nehradiť, NICE konštatuje, že brolucizumab má bezpečnostný profil obdobný ako komparátory.
  - Väčšie riziko okulárnych závažných nežiadúcich účinkov je relevantné najmä v kontexte, že prínos brolucizumabu v porovnaní s aflibercept nebol v zahraničných agentúrach preukázaný a držiteľ registrácie požaduje totožnú úhradu ako aflibercept.
- Držiteľ registrácie požiadal o širšie indikačné obmedzenie, ako sa aplikuje pri aflibercepte a ranibizumabe (chýbajúca časť e, f a informácia, že ročný limit sa sťahuje kumulatívne na všetky anti-VEGF liečby). [1]
- V zahraničí je v klinickej praxi na vlhkú VPDM off-label v prvej línii používaný aj bevacizumab, ktorý sa zdá byť výrazne nákladovo efektívnejší ako brolucizumab, aflibercept či ranibizumab.
- Očakávané celkové náklady VZP na liek brolucizumab sú 3,6 mil. /12 mesiacov; 11,2 mil. / 24 mesiacov; 21,6 mil. eur / 36 mesiacov. [1]
- Brolucizumab v roku 2020 podľa NCZI dát nebol uhradený na výnimku. [17]
- Brolucizumab je hradený v Českej republike, [18] podľa dostupných informácií v Poľsku a v Maďarsku hradený nie je. [19]

---

**Zdroje:**

- [1] Držiteľom registrácie predložený farmako-ekonomický rozbor; 5.6.2020; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/19297>
- [2] EMA; Beovu; 2021; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/beovu>
- [3] EMA; Súhm charakteristických vlastností lieku Beovu; 2020; [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/beovu-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/beovu-epar-product-information_sk.pdf)
- [4] FDA; Drug Approval Package: BEOVU (brolucizumab-dbl); [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2019/761125\\_Orig1\\_toc.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/761125_Orig1_toc.cfm)
- [5] EMA; Eylea; 2021; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/eylea>
- [6] EMA; Lucentis; 2020; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lucentis>
- [7] American academy of ophthalmology; Comparison of Anti-VEGF Treatments for Wet AMD; 2020; <https://www.aao.org/eye-health/diseases/avastin-eylea-lucentis-difference>
- [8] ClinicalTrials.Gov; Efficacy and Safety of RTH258 Versus Aflibercept - Study 1 (HAWK); 2020; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02307682>
- [9] ClinicalTrials.Gov; Efficacy and Safety of RTH258 Versus Aflibercept - Study 2 (HARRIER); 2020; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02434328>
- [10] Dugel, Pravin U., et al. "HAWK and HARRIER: phase 3, multicenter, randomized, double-masked trials of brolucizumab for neovascular age-related macular degeneration." *Ophthalmology* 127.1; 2020; str. 72-84. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161642018330185>
- [11] NICE; Brolucizumab for treating wet age-related macular degeneration; 2021; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta672>
- [12] CADTH, 2020, Drug reimbursement review: brolucizumab, <https://www.cadth.ca/brolucizumab>
- [13] IQWiG, 2020, Brolucizumab (Neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration) – Nutzenbewertung, <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/2020/a20-23-brolucizumab-neovaskulaere-altersabhaengige-makuladegeneration-nutzenbewertung-gemaess-35a-sgb-v.13054.html>.
- [14] HAS; BEOVU (brolucizumab); 2020; [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3224952/fr/beovu-brolucizumab](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3224952/fr/beovu-brolucizumab)
- [15] SMC, 2020, Medicines advice: brolucizumab (Beovu), <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/brolucizumab-beovu-full-smc2272/>
- [16] ClinicalTrials.Gov; Study to Assess the Efficacy and Safety of Brolucizumab 6mg Compared to Aflibercept 2 mg in a Treat-to-control Regimen (TALON) (TALON); 2021; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04005352>
- [17] NCZI liekový výkaz za Q1-Q4 2020: Lieky\_R\_2020
- [18] SUKL; BEOVU; <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0238813&tab=prices>
- [19] Medzinárodná databáza EURIPID; Latest match; ATC: S01LA06; 2021