

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republikyMVDr. Peter Mrva, MPH
Generálny riaditeľ
Sekcia farmácie a liekovej politiky
Limbová 2
837 52 Bratislava 37

V Bratislave, dňa 15.1.2021

Vec: Vyjadrenie k výzve na doplnenie žiadosti alebo príloh k podaniu lieku 3691D Beovu 120 mg/ml injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke, sol inj, intravitreálne použitie, 1x0,165 ml/19,8 mg (striek.inj.napl.skl.); ID konania 19297.

Spoločnosť Novartis Slovakia s.r.o., Žižkova 22B, 811 02 Bratislava, Slovenská republika, je splnomocnený zástupca spoločnosti Novartis Europharm Limited, ktorá je držiteľom registrácie (ďalej len „**Držiteľ registrácie**“) lieku 3691D Beovu 120 mg/ml injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke, sol inj 1x0,165 ml/19,8 mg (striek.inj.napl.skl.) (ďalej len „**liek Beovu**“).

Dňa 29.5.2020 podal Držiteľ registrácie prostredníctvom elektronického portálu Kategorizácia Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky (ďalej len „**Ministerstvo**“) Žiadosť o podmienené zaradenie lieku Beovu do zoznamu kategorizovaných liekov a úradné určenie ceny lieku v rámci konania, ktorému bolo pridelené ID 19297 (dostupné na elektronickom portáli Kategorizácia <http://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/19297>) (ďalej len „**Žiadosť**“).

Dňa 20.8.2020 Ministerstvo zverejnilo Výzvu na doplnenie žiadosti alebo príloh číslo S06004-2020-OKC19297, ktorou vyzvalo Držiteľa registrácie o doplnenie Žiadosti. Držiteľ registrácie dňa 27.8.2020 na uvedenú výzvu Ministerstva reagoval.

Dňa 10.1.2021 Ministerstvo zverejnilo ďalšiu Výzvu na doplnenie žiadosti alebo príloh číslo S07979-2021-OKC-19297 (ďalej len „**Výzva**“), ktorou vyzvalo Držiteľa registrácie o doplnenie Žiadosti o nasledovné:

- 1) *prehodnotiť klinický prínos liečiva brolocizumab na úrovni 0,019 QALY v porovnaní s liečivom aflibercept. Prehodnotiť parameter vyšší zisk písmen v období po 2 rokoch liečby vzhľadom na 96 týždňovú dĺžku trvania klinických štúdií Hawk a Harrier,*
- 2) *prehodnotiť vyššiu mieru zotrvania na liečbe pri liečive brolocizumab vzhľadom na dostupné údaje z klinických štúdií Hawk a Harrier,*
- 3) *vysvetliť zohľadnenie nežiaduceho účinku vnútroočného zápalu vo farmakoekonomickom rozbere. Liek Beovu je pre získanie ďalších informácií o bezpečnosti liečby predmetom ďalšieho monitorovania,*
- 4) *prehodnotiť frekvenciu dávkovania komparátora. Liek Eylea je možné v súlade s SmPC podávať v dlhších časových intervaloch ako bolo zohľadnené vo farmakoekonomickom rozbere. Liečba Eyleou sa začína jednou injekciou mesačne tromi po sebe nasledujúcimi dávkami. Liečebný interval sa potom predĺži na 2 mesiace. Na základe posúdenia zrakových a/alebo anatomických*

výsledkov lekárom, možno liečebný interval zachovať na 2 mesiacoch alebo ho ešte viac **predĺžiť používajúc režim „treat and extend“** (podávanie a predlžovanie intervalov medzi podaniami), keď sa **intervaly medzi injekciami predlžujú o 2 alebo 4 týždne** tak, aby sa udržali stabilné zrakové a/alebo anatomické výsledky. Ak sa zrakové a/alebo anatomické výsledky zhoršujú, interval medzi podaniami sa má primerane skrátiť na minimálne 2 mesiace počas prvých 12 mesiacov liečby,

5) **prehodnotiť náklady na komparátora liek Eylea 40 mg/ml., sol inj 1x0,1 ml/4 mg, ŠUKL kód 3407A** vzhľadom k rozhodnutej žiadosti o zníženie úradne určenej ceny lieku Eylea z 15.12.2020.

Držiteľ registrácie týmto podáva nasledovné

VYJADRENIE

k Výzve, v rámci zákonnej lehoty v súlade s § 75 ods. 7 zákona č. 363/2011 Z.z. o rozsahu a podmienkach úhrady liekov, zdravotníckych pomôcok a dietetických potravín na základe verejného zdravotného poistenia a o zmene a doplnení niektorých zákonov, v znení neskorších predpisov (ďalej len „Zákon o rozsahu“).

Držiteľ registrácie, spoločnosť Novartis, je aj dnes ,rovnaako ako doteraz, pripravený spolupracovať s Ministerstvom pri zabezpečení prístupu k inovatívnej liečbe pre pacientov na Slovensku, pričom v prípade lieku Beovu ponúka tiež možnosť výrazných úspor pre zdravotný systém.

Držiteľ registrácie má za to, že už v auguste 2020 jednoznačne zodpovedal všetky otázky z prvej výzvy Ministerstva v zákonom stanovenej lehote. Držiteľ registrácie preto verí, že toto ďalšie objasnenie povedie k rozhodnutiu o úhrade lieku Beovu v čo najkratšom čase. Liek Beovu tak bude dostupný pacientom na Slovensku, rovnako ako v mnohých európskych krajinách, vrátane Českej republiky, Nemecka, Talianska a čoskoro aj Veľkej Británie.

Bod 1 Prehodnotiť klinický prínos liečiva brolucizumab na úrovni 0,019 QALY v porovnaní s liečivom aflibercept. Prehodnotiť parameter vyšší zisk písmen v období po 2 rokoch liečby vzhľadom na 96 týždňovú dĺžku trvania klinických štúdií Hawk a Harrier.

***Zhrnutie odpovede:* v ekonomickom modeli sa v základnom scenári nepredpokladá, že liek Beovu je po dvoch rokoch liečby asociovaný s vyšším ziskom písmen, všetky porovnávané liečebné alternatívy majú v základnom scenári počnúc rokom 3 predpokladanú rovnakú účinnosť. Rozdiely vznikajú v dôsledku odlišnej miery zotrvania na liečbe.**

Držiteľ registrácie si v reakcii na uvedený bod Výzvy dovoľuje upresniť, že v období po 2 rokoch liečby sa v ekonomickom modeli nepredpokladá vyšší zisk písmen pri liečbe liekom Beovu. Ako je uvedené v predloženej farmako-ekonomickom rozbore (ďalej iba „FER“) lieku Beovu, kapitola 2.5.3.3, počnúc rokom 3 sa predpokladá rovnaká účinnosť všetkých porovnávaných liečebných alternatív (na základe údajov z trojročnej observačnej štúdie s pacientmi s nVPDM¹ liečenými afliberceptom v režime každých osem týždňov po troch za sebou nasledujúcich úvodných mesačných dávkach po dobu 40 týždňov a následne v režime TREX (1). Iný prístup (zachovanie vyššieho efektu lieku Beovu v roku 2+), bol overený v analýze scenárov, tabuľka 37 v predloženej FER. Z tejto tabuľky vyplýva, že ak by sa v analýze zvažoval vyšší prínos písmen v prípade lieku Beovu v rokoch 3+, bol by inkrement QALY v porovnaní so základným scenárom vyšší (0,046).

Ministerstvom uvádzaný klinický prínos lieku Beovu na úrovni 0,019 QALY je výsledkom kombinácie vyššej účinnosti lieku v období prvých dvoch rokov liečby (s dôrazom na prínos v druhom roku) a zotrvania pacientov na liečbe porovnávanými liekmi (bližšie diskutované v bode 2 Výzvy). Vzhľadom na vyššie uvedené vysvetlenie nie je možné klinický prínos prehodnotiť zmenou parametra vyššieho zisku písmen v období po 2 rokoch liečby. Tento parameter totiž nie je vyšší, ale je rovnaký pre oba porovnávané lieky (v priemere -0,5 písmena, SD 15,3 písmen).

¹ Vlhká forma vekom podmienenej degenerácie makuly

Bod 2 Prehodnotiť vyššiu mieru zotrvania na liečbe pri liečive brolucizumab vzhľadom na dostupné údaje z klinických štúdií Hawk a Harrier.

Zhrnutie odpovede: v súlade s požiadavkou Ministerstva Držiteľ registrácie upravil základný scenár tak, že použil miery prerušenia liečby pre brolucizumab a aflibercept tak, aby boli založené na údajoch zo štúdií HAWK a HARRIER. Výsledky analýzy v zmysle jej záverov zostali nezmenené.

Na základe žiadosti Ministerstva Držiteľ registrácie prehodnotil mieru zotrvania na liečbe liekom Beovu. Ako je uvedené v kapitole 2.5.4 predloženého FER, v záujme konzistentnosti sa v základnom scenári analýzy použili údaje o prerušení liečby zo sieťovej meta-analýzy, ktorá bola použitá aj pre odhad účinnosti porovnávaných liečiv. Ministerstvo v bode 2 Výzvy požaduje prehodnotiť mieru zotrvania na liečbe s ohľadom na dostupné údaje z klinických štúdií HAWK a HARRIER. Ako je uvedené v predmetnej kapitole predloženého FER, anualizovaná miera prerušenia na základe združených údajov zo štúdií HAWK a HARRIER za 96 týždňov bola 8,55 % pre liek Beovu a 10,26 % pre aflibercept. Tieto údaje sa použili v doplnkovom scenári (scenár č. 3), ktorý porovnával liek Beovu a aflibercept práve na základe údajov zo štúdií HAWK a HARRIER (2)², a v ktorom liek Beovu naďalej preukazoval dominanciu v porovnaní s liekom Eylea (inkrement nákladov -205 EUR, inkrement QALY 0,038, liek Beovu je dominantný, tabuľka 33 v predloženom FER).

Výsledky analýzy užitočnosti nákladov pre porovnanie lieku Beovu a lieku Eylea podľa požiadavky Ministerstva, t.j. pri nastaveniach podľa základného scenára (súhrn v tabuľke 30 predloženého FER) a pri aplikácii údajov o prerušení liečby zo štúdií HAWK a HARRIER, sú uvedené v tabuľke nižšie. V prípade, že sa v základnom scenári použijú miery prerušenia liečby zo štúdií HAWK a HARRIER, výsledky analýzy zostanú konzistentné s pôvodným základným scenárom v predloženom FER – liek Beovu predstavuje menej nákladnú (inkrement diskontovaných nákladov -185 €) a mierne účinnejšiu (inkrement diskontovaných QALY 0,029), teda dominantnú liečebnú stratégiu v porovnaní s liekom Eylea.

Tabuľka 1 Diskontované klinické a nákladové dôsledky liečby nVPDM porovnávanými intervenciami, celoživotný časový horizont, prezentované na jedného pacienta, **porovnanie na základe údajov o účinnosti z NMA a miere prerušenia liečby zo štúdií HAWK a HARRIER, počet injekcií pre komparátor z reálnej praxe)**

Výsledok	Beovu 6 mg LP ->q12w/q8w	Eylea 2 mg LP ->q8w	Beovu vs. Eylea
Roky života	6,72	6,71	0,011
QALY	4,65	4,62	0,029
QALY spojené s VA	4,67	4,64	0,030
QALY spojené s NU	-0,02	-0,02	-0,001
Náklady	36 196 €	36 381 €	- 185 €
Na lieky	28 299 €	28 458 €	- 159 €
Na podanie	5 958 €	5 992 €	- 34 €
Na monitoring	185 €	188 €	- 3 €
Na NU	469 €	438 €	30 €
Na zhoršené videnie a slepotu	1 285 €	1 305 €	-19 €
ICUR			Beovu dominantný

NU – nežiaduca udalosť; VA – zraková ostrosť

Pozn. hodnoty sú prezentované na určitý počet desiatinných miest, preto pri spätnom prepočte môže dôjsť k odchýlkam

Pozn2. úhrady za porovnávané lieky sú relevantné ku dňu podania žiadosti o zaradenie lieku Beovu do zoznamu kategorizovaných liekov

Bod 3 Vysvetliť zohľadnenie nežiaduceho účinku vnútroočného zápalu vo farmakoekonomickom rozbere. Liek Beovu je pre získanie ďalších informácií o bezpečnosti liečby predmetom ďalšieho monitorovania.

Zhrnutie odpovede: Nežiaduca udalosť „vnútroočný zápal“ bola zohľadnená, nakoľko táto NU bola hlásená v štúdiách HAWK a HARRIER. Zahrnutie tejto NU je konzervatívne, keďže sa predpokladá iba v ramene brolucizumabu. Bezpečnosť lieku Beovu bola posudzovaná viacerými HTA agentúrami.

² Analýza združených údajov zo štúdií HAWK a HARRIER pre potreby ekonomického modelu bola Ministerstvu poskytnutá cez iné podania ako príloha tejto odpovede. V tabuľke 13 predmetného dokumentu sa uvádza, že za 96 týždňov prerušilo liečbu 132 zo 729 pacientov liečených afliberceptom a 111 zo 730 pacientov liečených brolucizumabom. Po prepočte na ročnú mieru to predstavuje 10,26 % v ramene s afliberceptom a 8,55 % v ramene s brolucizumabom.

Například agentúra NICE konštatuje, že bezpečnostný profil brolocizumabu je veľmi pravdepodobne rovnaký ako je bezpečnostný profil afliberceptu a ranibizumabu.

Ako sa uvádza v kapitole 2.5.4 predloženého FER, v analýze sa zohľadnili iba závažné nežiaduce udalosti zo štúdií HARRIER a HAWK. Držiteľ registrácie si dovoľuje upresniť, že pod pojmom „vnútroočný zápal“ sa v modeli rozumejú uveitída a vitritída, ktoré sú ako nežiaduce reakcie uvedené aj v SPC lieku Beovu (3). Ako vyplýva z tabuľky 19 v predložennom FER, v základnom scenári sa výskyt vnútroočného zápalu nepredpokladal, pretože jeho výskyt nie je uvedený v publikácii Solomon et al. 2014 (4), ktorá je použitá ako zdroj údajov pre základný scenár. V prípade priameho porovnania lieku Beovu s liekom Eylea na základe údajov HARRIER a HAWK (scenár 3) je výskyt vnútroočného zápalu predpokladaný iba pri lieku Beovu (0,45 % vs. 0,00 % pri lieku Eylea). Porovnanie uvedených scenárov poukazuje na to, že zohľadnenie tejto nežiaducej udalosti nemení závery základného scenára – liek Beovu naďalej predstavuje dominantnú liečebnú stratégiu.

V kontexte konštatovania Ministerstva, že „Liek Beovu je pre získanie ďalších informácií o bezpečnosti liečby predmetom ďalšieho monitorovania“ si Držiteľ registrácie dovoľuje poukázať na konštatovanie Pracovnej skupiny pre hodnotenie dôkazov (Evidence review group) a hodnotiacej komisie agentúry NICE, ktorá sa v dokumente Final appraisal document (ďalej „FAD“) zverejnenom dňa 16.12.2020 vyjadrila k problematike výskytu niektorých nežiaducich udalostí pri lieku Beovu nasledovne (bod 3.5): „*The committee was aware that brolocizumab’s summary of product characteristics notes an increased risk of retinal vasculitis and retinal vascular occlusion. The ERG explained that because these adverse events were rare, it was not likely to affect the view that the overall impact on health of those associated with brolocizumab are similar to those of aflibercept and ranibizumab. The committee concluded that adverse events with brolocizumab are likely to be similar to aflibercept and ranibizumab.*“³

Držiteľ registrácie si dovoľuje dodať, že agentúra NICE odporúča úhradu lieku Beovu (5).

Bod 4 Prehodnotiť frekvenciu dávkovania komparátora. Liek Eylea je možné v súlade s SmPC podávať v dlhších časových intervaloch ako bolo zohľadnené vo farmakoekonomickom rozbere.

Zhrnutie odpovede: Režim TREX pre aflibercept bol zohľadnený v predložennom FER. Držiteľ registrácie predkladá ďalšie scenáre, ktoré preukazujú, že aj pri nižšom počte injekcií afliberceptu je liek Beovu vo väčšine prípadov naďalej nákladý šetriaca liečebná alternatíva.

Problematika dávkovania porovnávaných liečiv je diskutovaná v kapitole 2.4 v časti 6 predloženého FER.

Na základe znenia SPC lieku Eylea je zrejmé, že liek je možné dávkovať v rôznych dávkovacích schémach (napr. v režime LP->q8w⁴ alebo v režime TREX⁵). Nakoľko zastúpenie jednotlivých liečebných režimov na Slovensku a ani priemerný počet podaných injekcií ročne nebol známy ani publikovaný, s cieľom identifikovať štandardne používanú dávkovaciu schému pri liekoch Lucentis a Eylea v reálnej praxi na Slovensku sa v roku 2020 vykonal kvalitatívny prieskum, ktorého sa zúčastnilo 9 oftalmológov zameraných na manažment pacientov s nVPDM (6).

Z uvedeného prieskumu vyplýva, že v 59 % prípadov sa liek Eylea podáva v režime 2 mg TREX (priemerný počet injekcií v rokoch 1,2 a 3: 7,51; 5,84; 5,85) a v 40 % v režime LP->q8w (priemerný počet injekcií v rokoch 1,2 a 3: 7,84; 6;24; 5,57). V 1 % prípadov sa liek používa v režime 2 mg q4w. Ako sa uvádza v kapitole 2.4 predloženého FER, s prihliadnutím na dostupné údaje sa v analýze použila účinnosť režimu LP->q8w, pričom sa zohľadnili rozdiely v počte podaných injekcií – použila sa účinnosť režimu LP->q8w, avšak počet injekcií zohľadňoval aj počty injekcií odhadnutých aj pre režim TREX (ako vyplýva z tabuľky 20 v predložennom FER, bol vypočítaný vážený priemer počtu podaných intravitreálnych injekcií dvoch najčastejších režimov podávania afliberceptu).

Nakoľko Držiteľovi registrácie nie je známy iný relevantnejší zdroj údajov pre počet injekcií v jednotlivých rokoch a na základe znenia SPC lieku Eylea nie je možné presne vypočítať tento počet (SPC umožňuje v prípade potreby aj skrátenie frekvencie podávania), považoval Držiteľ registrácie tento prístup za

³ Komisia si je vedomá skutočnosti, že v SPC brolocizumabu sa uvádza zvýšené riziko vzniku retinálnej vaskulitídy a retinálnej vaskulárnej oklúzie. Pracovná skupina pre hodnotenie dôkazov však vysvetlila, že pretože sú tieto nežiaduce udalosti zriedkavé, nepredpokladá sa, že by mohli mať vplyv na celkový názor, že všeobecný dopad brolocizumabu na zdravie bude podobný ako dopad afliberceptu a ranibizumabu. Hodnotiacia komisia skonštatovala, že nežiaduce udalosti pri brolocizumabe sú podobné ako v prípade afliberceptu a ranibizumabu.

⁴ Podanie injekcie každý mesiac počas prvých troch mesiacov (loading phase, LP) a následne podávanie každých 8 týždňov

⁵ Liečenie a predlžovanie intervalov

konzervatívny. S cieľom vyhovieť Výzve ministerstva, Držiteľ registrácie nižšie sumarizuje výsledky scenára, v ktorom sa pre liek Eylea predpokladal taký počet intravitreálnych injekcií, aký bol odhadnutý panelom odborníkov pre režim aflibercept TREX, t.j. priemerný počet injekcií v rokoch 1, 2 a 3+: 7,51; 5,84; 5,85.

Tabuľka 2 Diskontované klinické a nákladové dôsledky liečby nVPDM porovnávanými intervenciami, celoživotný časový horizont, prezentované na jedného pacienta, **porovnanie na základe údajov o účinnosti a bezpečnosti, počet injekcií pre liek Eylea podľa režimu TREX)**

Výsledok	Beovu 6 mg LP ->q12w/q8w	Eylea 2 mg LP ->q8w (injekcie podľa režimu TREX)	Beovu vs. Eylea
Roky života	6,72	6,71	0,007
QALY	4,66	4,64	0,019
QALY spojené s VA	4,68	4,66	0,019
QALY spojené s NU	-0,02	-0,02	-0,001
Náklady	36 859 €	38 081 €	- 1 221 €
Na lieky	28 843 €	29 853 €	- 1 010 €
Na podanie	6 073 €	6 285 €	- 213 €
Na monitoring	188 €	195 €	- 7 €
Na NU	476 €	456 €	20 €
Na zhoršené videnie a slepotu	1 280 €	1 292 €	-12 €
ICUR			Beovu dominantný

NU – nežiaduca udalosť; VA – zraková ostrosť

Pozn1. hodnoty sú prezentované na určitý počet desiatinných miest, preto pri spätnom prepočte môže dôjsť k odchýlkam

Pozn2. úhrady za porovnávané lieky sú relevantné ku dňu podania žiadosti o zaradenie lieku Beovu do zoznamu kategorizovaných liekov

Z tabuľky vyššie vyplýva, že zohľadnenie iba režimu TREX vedie k vyšším úsporám (-1 221 € v celoživotnom časovom horizonte) v porovnaní so základným scenárom zvoleným Držiteľom registrácie (-1 125 € v celoživotnom časovom horizonte).

V záujme prezentovania výsledkov čo najkonzervatívnejšieho scenára Držiteľ registrácie pristúpil ku kombinácii údajov o počte injekcií pre liek Eylea tak, že vybral najnižší počet injekcií z oboch zvažovaných režimov. V tabuľke nižšie sú prezentované výsledky analýzy, v ktorej sa použil nasledovný počet injekcií pre režim TREX: 7,51, 5,84 a 5,57 pre roky 1, 2 a 3+. Aj v tomto prípade sa pozoruje nezmenený záver analýzy.

Tabuľka 3 Diskontované klinické a nákladové dôsledky liečby nVPDM porovnávanými intervenciami, celoživotný časový horizont, prezentované na jedného pacienta, **porovnanie na základe údajov o účinnosti a bezpečnosti, najnižší* počet injekcií pre liek Eylea)**

Výsledok	Beovu 6 mg LP ->q12w/q8w	Eylea 2 mg LP ->q8w (najnižší počet injekcií*)	Beovu vs. Eylea
Roky života	6,72	6,71	0,007
QALY	4,66	4,64	0,019
QALY spojené s VA	4,68	4,66	0,019
QALY spojené s NU	-0,02	-0,02	-0,001
Náklady	36 859 €	37 027 €	- 167 €
Na lieky	28 843 €	28 986 €	- 143 €
Na podanie	6 073 €	6 103 €	- 30 €
Na monitoring	188 €	190 €	- 3 €
Na NU	476 €	456 €	20 €
Na zhoršené videnie a slepotu	1 280 €	1 292 €	-12 €
ICUR			Beovu dominantný

NU – nežiaduca udalosť; VA – zraková ostrosť

*spomedzi zvažovaných režimov LP->q8w a TREX

Pozn. hodnoty sú prezentované na určitý počet desiatinných miest, preto pri spätnom prepočte môže dôjsť k odchýlkam

Pozn2. úhrady za porovnávané lieky sú relevantné ku dňu podania žiadosti o zaradenie lieku Beovu do zoznamu kategorizovaných liekov

Pre úplnosť sa pre oba vyššie uvedené prístupy vykonala aj aktualizácia scenára 3 (porovnanie na základe štúdií HAWK a HARRIER v zmysle účinnosti a bezpečnosti). Aj v týchto prípadoch je liek Beovu buď dominantnou liečebnou stratégiou, alebo sa hodnota ICUR nachádza pod najnižšou možnou prahovou hodnotou stanovenou vyhláškou 93/2018 (28 x 1013 €⁶ = 28 364 €/QALY).

Tabuľka 4 Diskontované klinické a nákladové dôsledky liečby nVPDM porovnávanými intervenciami, celoživotný časový horizont, prezentované na jedného pacienta, **priame porovnanie na základe štúdií HAWK a HARRIER, počet injekcií pre komparátor z reálnej praxe TREX, resp. najnižší počet***

Beovu 6 mg LP ->q12w/q8w vs.	Eylea (injekcie podľa režimu TREX)	Eylea (najnižší počet injekcií*)
Inkrementálne náklady	-279 €	708 €
Inkrementálne QALY	0,038	0,038
ICUR	Beovu dominantný	18 539 €

*spomedzi zvažovaných režimov LP->q8w a TREX

Bod 5 Prehodnotiť náklady na komparátora liek Eylea 40 mg/ml., sol inj 1x0,1 ml/4 mg, ŠUKL kód 3407A vzhľadom k rozhodnutej žiadosti o zníženie úradne určenej ceny lieku Eylea z 15.12.2020.

Zhrnutie odpovede: Držiteľ registrácie zaktualizoval relevantné scenáre s aktualizovanými úhradami a preukazuje konzistentnosť aktualizovaných záverov analýzy s jej pôvodnými závermi prezentovanými v predloženej FER – liek Beovu predstavuje vo väčšine prípadov dominantnú liečebnú stratégiu.

Na základe rozhodnutia S17915-2020-OKaC-20430 publikovaného v rámci konania ID 20430 publikovaného dňa 15.12.2020 je úhrada zdravotnej poisťovne pre liek Eylea (ŠUKL kód 3407A) stanovená na úroveň 668,62 €. Držiteľ registrácie prepočítal na základe Výzvy Ministerstva všetky scenáre prezentované vo FER ako aj scenáre prezentované v bodoch 1-4 vyššie s použitím tejto úhrady liek Eylea.

Držiteľ registrácie vo svojej pôvodnej žiadosti navrhoval úhradu pre liek Beovu na rovnakej úrovni na akej sa v čase podania žiadosti nachádzala úhrada lieku Eylea. S cieľom zachovania tejto ponuky Držiteľ registrácie v rámci odpovede na piaty bod Výzvy zároveň Ministerstvu zasiela aktualizovanú žiadosť A1P a sprievodné dokumenty (MiniDali a šifrovaný výstup návrhu riadku). V rámci tejto aktualizácie navrhuje Držiteľ registrácie novú úhradu pre liek Beovu na úrovni 668,62 €, teda rovnakú úhradu, aká bola spomínaným rozhodnutím z 15.12.2020 stanovená lieku Eylea.

Výsledky porovnania s aktualizovanou úhradou pre základný scenár a scenár 3 z predloženého FER (relevantné pre porovnanie s afliberceptom) ako aj pre všetky scenáre uvedené v rámci odpovedí na body 1 – 4 Výzvy sú zosumarizované v tabuľke nižšie. Detailnejší popis je uvedený v priloženom dokumente s názvom „Aktualizácia farmakoekonomickej analýzy pre liek Beovu“.

Tabuľka 5 Výsledky relevantných scenárov pre porovnanie Beovu vs. Eylea s aktualizovanými úhradami pre porovnávané lieky (668,62 €/balenie pre oba porovnávané lieky)

Názov scenára	Inkrementálne náklady	Inkrementálne QALY	ICUR
Základný scenár v predloženej FER	-1 085 €	0,019	Beovu dominantný
Scenár 3 v predloženej FER	-198 €	0,038	Beovu dominantný
Tabuľka 1 v tomto dokumente	-178 €	0,029	Beovu dominantný
Tabuľka 2 v tomto dokumente	-1 178 €	0,019	Beovu dominantný
Tabuľka 3 v tomto dokumente	-161 €	0,019	Beovu dominantný
Tabuľka 4 v tomto dokumente (Eylea TREX)	-270 €	0,038	Beovu dominantný
Tabuľka 4 v tomto dokumente (Eylea najnižší počet injekcií)	682 €	0,038	17 869 €/QALY

Okrem úpravy navrhovanej úhrady zároveň Držiteľ registrácie pristupuje aj k návrhu úpravy indikačného obmedzenia pre liek Beovu pričom v prvom roku navrhuje úhradu maximálne 7 injekcií (namiesto

⁶ Pre konzistentnosť s podanou žiadosťou sa používa hodnota referenčnej mesačnej mzdy platnej v roku 2020

pôvodne navrhovaných 8 injekcií, ktoré sú hrazené aj pre aflibercept a ranibizumab). Nové znenie indikačného obmedzenia je teda nasledujúce:

Hradená liečba sa u pacientov s vlhkou formou VPDM môže indikovať za predpokladu splnenia nasledujúcich kritérií:

- a) *Vstupná zrková ostrosť v rozmedzí 20/25 – 20/200, u monokulov 20/25 – 20/320*
- b) *Preukázaná aktívna subfoveálna neovaskulárna VPDM*
- c) *Známky aktivity CNV lézie preukázané na OCT a/alebo FAG a/alebo A-OCT*
- d) *Priložený diagnostický záver k vyšetreniam a snímka OCT a/alebo FAG a/alebo A-OCT*

Hradená liečba sa ukončí v nasledujúcich prípadoch:

- a) *Pokiaľ je zrková ostrosť pacienta horšia ako 20/200, u monokulov 20/400*
- b) *Ak na základe anatomického nálezu v makule nie je možné očakávať ďalší efekt liečby.*

Vylučujúcim kritériom liečby je Infarkt myokardu alebo NCMP za obdobie predchádzajúcich 3 mesiacov.

*Na základe verejného zdravotného poistenia sa uhrádza maximálne **7 dávok brolicizumabu** (podávané intravitreálne) do jedného oka v prvom roku liečby a maximálne 6 dávok brolicizumabu do jedného oka za rok v nasledujúcich rokoch.*

Hradená liečba sa môže indikovať na lôžkových očných oddeleniach nemocníc a očných pracoviskách jednotňovej ambulantnej starostlivosti.

Pracovisko musí spĺňať tieto kritériá:

- *Liečbu musia vykonávať najmenej dvaja atestovaní lekári*
- *Pracovisko má potrebné technické vybavenie na diagnostiku a monitoring vlhkej formy VPDM a diabetickej retinopatie a diabetickeho edému makuly, edému makuly pre oklúziu v.c.retinae: ETDRS optotyp, funduskamera na farebnú fotografiu fundu a fluoresceínovú angiografiu, OCT a/alebo Angio OCT*
- *Sterilnú operačnú sálu s operačným mikroskopom*
- *V prípade, že pracovisko nevykonáva pars plana vitrektómiu, musí mať zazmluvnené vitreoretinálne pracovisko na riešenie prípadných komplikácií intravitreálnej antiVEGF liečby.*

Držiteľ registrácie si dovoľuje doplniť, že uvedená zmena indikačného obmedzenia nevyžaduje ďalšiu adaptáciu analýzy nákladovej efektívnosti, nakoľko v predložených analýzach sa nekalkuluje s maximálnymi počtami injekcií v prvom a nasledujúcich rokoch, ale s priemernými počtami (t.j. v prípade lieku Beovu sa predpokladá aplikácia 6,66 injekcií v prvom roku a 5,43 injekcií v akomkoľvek ďalšom roku, rovnako pre komparátory sa v analýzach nepočíta s maximálnymi počtami injekcií). **Úprava indikačného obmedzenia však predstavuje ďalšie uistenie platcov zdravotnej starostlivosti, že liek Beovu nebude predstavovať dodatočné náklady pre platcov zdravotnej starostlivosti v porovnaní s aktuálne hrazenou intravitreálnou liečbou nVPDM afliberceptom.**

Zhrnutie

Držiteľ registrácie vo vyššie uvedenom texte zodpovedal na všetky body Výzvy a zároveň splnil vznesené požiadavky. Na tomto mieste si dovoľuje zhrnúť nasledujúce body.

Komparatívna účinnosť lieku Beovu a v súčasnosti hrazených intravitreálnych terapií nVPDM

Pri dokazovaní nákladovej efektívnosti postupoval Držiteľ registrácie v súlade s medzinárodnými aj lokálnymi usmerneniami na vykonávanie ekonomických analýz a zároveň, ako demonštruje v rámci odpovedí na jednotlivé body Výzvy, predložil aj maximálne konzervatívne scenáre.

Pri voľbe typu analýzy sa Držiteľ registrácie držal rozhodovacej praxe Ministerstva a vzhľadom na absenciu priamo porovnávajúcich štúdií s ranibizumabom pristúpil k realizácii komplexnej analýzy užitočnosti nákladov. Vzhľadom na to, že v analýze užitočnosti nákladov sa štandardne používajú

bodové odhady údajov o účinnosti, zotrvaní na liečbe, či bezpečnosti liekov (bez ohľadu na štatistickú významnosť rozdielov), jej výsledky vedú k mierne odlišným odhadom prínosov pre porovnávané lieky. Pri porovnaní týchto prínosov je možné konštatovať, že liek Beovu má potenciál k marginálnemu klinickému prínosu v zmysle QALY v porovnaní s ranibizumabom aj afliberceptom. Vzhľadom na to, že v priamo porovnávacích štúdiách HAWK a HARRIER sa preukázala non-inferiorita brolucizumabu a afliberceptu, **je možné predpokladať, že liek Beovu bude predstavovať prinajmenšom rovnako účinnú liečebnú stratégiu ako predstavuje liečba liekom Eylea.** Toto konštatovanie je podporené aj stanoviskom agentúry NICE, ktorá odporúča úhradu lieku Beovu v UK (5). V dokumente FAD, v ktorom sa uvádza, že:

- Brolucizumab, aflibercept a ranibizumab sú podobne účinné (bod 3.4 v dokumente)
- Nežiaduce udalosti pri brolucizumabe, aflibercepte a ranibizumabe sú podobné (bod 3.5. v dokumente)
- Brolucizumab poskytuje podobné zdravotné prínosy ako aflibercept a ranibizumab (bod 3.6. v dokumente)

Na základe komplexnej analýzy minimalizácie nákladov (a teda predpokladu porovnateľnej účinnosti a bezpečnosti) odporučila úhradu lieku Beovu aj škótska agentúra SMC (7).

Náklady pre platcov zdravotnej starostlivosti

Držiteľ registrácie bral pri navrhovaní úhrady zdravotnej poisťovne ohľad na kritérium minimálneho vplyvu na rozpočet verejného zdravotného poistenia. Aj z toho dôvodu už pri iniciácii žiadosti o podmienené zaradenie lieku Beovu do zoznamu kategorizovaných liekov navrhoval úhradu zdravotnej poisťovne za liek Beovu na rovnakej úrovni, na ktorej sa v danom čase nachádzala úhrada lieku Eylea. Držiteľ registrácie tak urobil aj napriek tomu, že liek Beovu má u niektorých pacientov potenciál na redukciu počtu podaných intravitreálnych injekcií. Držiteľ registrácie tento predpoklad zakladá na porovnaní priemerného počtu podaných injekcií brolucizumabu zo štúdií HAWK a HARRIER (správnosť použitia tohto počtu pre brolucizumab je podporené aj stanoviskom agentúry NICE, bod 3.7 dokumentu FAD) a počtu injekcií podaných pri aflibercepte na základe údajov zistených v reálnej praxi. V oboch režimoch – LP->q8w aj TREX je odhadovaný počet injekcií afliberceptu vyšší ako v prípade brolucizumabu.

V reakcii na Výzvu Ministerstva Držiteľ registrácie zachováva svoj návrh na rovnakú úhradu zdravotnej poisťovne za liek Beovu a za liek Eylea. Navyše Držiteľ registrácie navrhuje upraviť indikačné obmedzenie lieku Beovu tak, že v prvom roku bude z verejného zdravotného poistenia hradených maximálne 7 injekcií brolucizumabu.

Držiteľ registrácie si dovoľuje zdôrazniť, že so zaradením lieku Beovu do zoznamu kategorizovaných liekov sú spojené očakávané úspory v systéme verejného zdravotného poistenia (odhadovaná úspora predstavuje pribl. 5 miliónov EUR počas piatich rokov⁷). Zaradením lieku Beovu totiž nedôjde k zvýšeniu počtu liečených pacientov, ale primárne k redistribúcii pacientov medzi dostupnú intravitreálnu anti-VEGF liečbu nVPDM. **Vzhľadom na rovnakú navrhovanú úhradu pre liek Beovu ako je úhrada zdravotnej poisťovne pre liek Eylea a potenciál na nižší (alebo rovnaký) počet podaných injekcií sa neočakáva riziko nárastu nákladov platcov zdravotnej starostlivosti.** Držiteľ registrácie tiež považuje za dôležité doplniť, že liek Beovu je v zmysle aktuálne platnej legislatívy jediným liekom zo skupiny anti-VEGF liečby hradenej v liečbe nVPDM, ktorý bude kategorizovaný podmienene. Platcovia tak budú mať kontrolu na nákladmi súvisiacimi s týmto liekom (navrhovaná suma úhrad za liek Beovu na prvých 12 mesiacov s použitím novej navrhovanej úhrady zdravotnej poisťovne predstavuje 3 555 272 €).

ZÁVER

Držiteľ registrácie verí, že zodpovedal na všetky dodatočné otázky Ministerstva v dostatočnom rozsahu, aby umožnil Ministerstvu rozhodnúť o žiadosti o podmienené zaradenie lieku Beovu zoznamu kategorizovaných liekov v čo najrýchlejšom termíne. Držiteľ registrácie je presvedčený, že zaradením lieku Beovu do zoznamu kategorizovaných liekov dôjde sa sprístupní nová, účinná liečebná alternatíva pre pacientov s nVPDM, ktorá má potenciál redukovať záťaž pacientov ako aj zdravotného systému kladenú vysokou frekvenciou dávkovania intravitreálnych injekcií. Toto je obzvlášť prínosné v momentálnej kritickej pandemickej situácii. Zaradenie lieku Beovu do zoznamu kategorizovaných liekov takisto umožní využiť jeho potenciál prinášať úsporu v systéme verejného zdravotného poistenia,

⁷ Na základe aktualizácie analýzy dopadu na rozpočet (popísaná v dokumente Aktualizácia farmakoekonomickej analýzy pre liek Beovu

tak ako je tomu už v Bulharsku, Česku, na Cypre, Dánsku, Fínsku, Grécku, Holandsku, Luxembursku, Nemecku, Rakúsku, Slovinsku, Taliansku a čoskoro aj vo Veľkej Británii, kde je liek Beovu už hrađený z verejných zdrojov.

Držiteľ registrácie si preto dovoľuje požiadať Ministerstvo, aby vzalo do úvahy vyššie uvedené argumenty a pristúpilo k posúdeniu Žiadosti čo najskôr tak, sa zabránilo ďalšiemu oddialeniu dostupnosti lieku pre pacientov .

V prípade potreby je Držiteľ registrácie pripravený poskytnúť Ministerstvu akúkoľvek ďalšiu súčinnosť.

S úctou,

Novartis Europharm Limited

zast.: **Novartis Slovakia s.r.o.**

MUDr. Simona Igaz
Head of Market Access

Prílohy:

Dokument Aktualizácia farmakoekonomickej analýzy pre liek Beovu

Dokument Data analysis of the pivotal Brolocizumab Phase III RCTs: HAWK (NCT02307682) and HARRIER (NCT02434328) (podaný cez Iné podania)

Aktualizovaná žiadosť A1P

Aktualizovaný Návrh znenia riadku

Aktualizovaný Šifrovaný výstup z návrhu znenia riadku

Referencie:

1. Eleftheriadou M et al. *Three-Year Outcomes of Aflibercept Treatment for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Evidence from a Clinical Setting.* *Ophthalmol Ther.* 2018;7(2):361-368.

2. Andriy Danyliv, Kai Wai Lee, Sutirtha Chakraborty. *Data analysis of the pivotal Brolocizumab Phase III RCTs: HAWK (NCT02307682) and HARRIER (NCT02434328). Conducted by EM team PLS Novartis for Brolocizumab in nAMD – Launch Economic Models. v.0.6: 11 June 2019.*

3. SPC Beovu.

4. Solomon SD et al. *Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration.* *Cochrane Database Syst Rev,* 2014, (8), pp. Cd005139.

5. *Brolocizumab for treating wet age-related macular degeneration [ID1254] In development [GID-TA10455].* Dostupné na: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10455/documents/final-appraisal-determination-document>.

6. Ondrušová M a kol. *Manažment liečby a nákladovosť vekom podmienenej degenerácie makuly u dospelých pacientov na Slovensku.* *Pharm-In.* 2020. Dostupné na: <https://www.pharmin.sk/sk/publikacie/manazment-liecbu-a-nakladovost-vekom-podmienej-degeneracie-makuly-u-dospelych-pacientov-na-slovensku/>.

7. *brolocizumab 120mg/mL solution for injection in pre-filled syringe (Beovu®) SMC2272* Dostupné na: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5364/brolocizumab-beovu-final-august-2020-amended-180820-for-website.pdf>.