

Hälsoekonomisk bedömning av Beovu (brolucizumab)

Injektionsvätska

Utvärderad indikation

Beovu är avsett till vuxna för behandling av neovaskulär (våt) åldersrelaterad makuladegeneration (AMD).

Datum för beslut av underlag: 2020-11-30

Klinikläkemedelsuppdraget

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) genomför hälsoekonomiska bedömningar av utvalda klinikläkemedel, läkemedel som används inom slutenvården. Inom ramen för detta arbete tar TLV fram hälsoekonomiska underlag för beslut i regionerna.

NT-rådet initierar vilka läkemedel och vilka indikationer som TLV ska utvärdera. NT-rådet ger en rekommendation baserat på bland annat TLV:s hälsoekonomiska bedömning.

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Maria Eriksson (medicinsk utredare), Nathalie Eckard (senior hälsoekonom) och Åsa Levin (jurist)

Företag: Novartis Sverige AB

Diarienummer: 2890/2019

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm

Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm

Telefon: 08 568 420 50

www.tlv.se

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

Ansökt/fastställt AIP eller AUP	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt. Begreppet listpris används inte.
Kostnaden för läkemedlet efter återbäring	Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet. Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte.
Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
Behandlingskostnad	Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden.

Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

Apotekens försäljningspris	Begreppet används när TLV talar om receptfria läkemedel samt receptbelagda läkemedel som inte ingår i förmånen och som då inte har ett av TLV fastställt pris. Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.
-----------------------------------	--

Klinikläkemedel och medicinteknik

Avtalat pris	Begreppet används när regionerna har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt). Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
Företagets pris	Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt. Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

TLV:s bedömning och sammanfattning

- Beovu (brolucizumab) är avsett till vuxna för behandling av neovaskulär (våt) åldersrelaterad makuladegeneration (AMD).
- Våt AMD kännetecknas av tillväxt av blodkärl i åderhinnan under gula fläcken. Obehandlad sjukdom leder snabbt till förvrängd och kraftigt nedsatt syn.
- Beovu är liksom Eylea (aflibercept), Lucentis (ranibizumab), och Avastin (bevacizumab) ett biologiskt läkemedel som hämmar vaskulär endotelial tillväxtfaktor A (VEGF-A). Läkemedlen förhindrar VEGF-A från att binda till sina receptorer och blockerar därmed den patologiska kärltillväxten som sker vid våt AMD.
- Baserat på läkemedlens användning bedömer TLV att Eylea, Lucentis och Avastin är relevanta jämförelsealternativ till Beovu.
- Utifrån det kunskapsunderlag TLV tagit del av bedömer TLV att både effekten avseende förbättringen av synskärpan och säkerhetsprofilen är jämförbar mellan Beovu och jämförelsealternativen. Mot bakgrund av detta baseras TLV:s hälsoekonomiska bedömning på en kostnadsjämförelse mellan Beovu och Eylea, Lucentis och Avastin.
- Företagets pris för Beovu (120 mg/ml) är 8 900 kronor (AUP) för en förpackning om 165 µl, förfylld spruta. En förpackning är avsett för en dos vid ett administrationstillfälle. Detta motsvarar en läkemedelskostnad på 35 600 till 53 400 kronor per patient och år baserat på en underhållsdos.
- TLV:s kostnadsjämförelse visar att den totala läkemedelskostnaden för Beovu är i nivå med läkemedelskostnaden per patient och år för Eylea baserat på en underhållsdos. Kostnadsjämförelsen visar att den totala läkemedelskostnaden för Beovu är lägre än läkemedelskostnaden per patient och år för Lucentis baserat på en underhållsdos. Kostnadsjämförelsen visar att den totala läkemedelskostnaden för Beovu per patient och år är högre i jämförelse med Avastin baserat på en underhållsdos.
- Den parameter som, utöver priset på respektive läkemedel, främst påverkar resultatet i den hälsoekonomiska bedömningen är rekommenderat doseringsintervall. Ett tätare doseringsintervall innebär högre totala läkemedelskostnader. Vidare innebär ett tätare doseringsintervall ytterligare kostnader för vårdbesök i samband med behandlingen, vilket även måste ställas i relation till eventuellt lägre läkemedelskostnader.
- Sammantaget, bedömer TLV jämförbar effekt mellan Beovu och relevanta jämförelsealternativ och den hälsoekonomiska bedömningen baseras därför på en kostnadsjämförelse. TLV konstaterar att den totala läkemedelskostnaden för Beovu är i nivå med läkemedelskostnaden per patient och år för Eylea och lägre än Lucentis baserat på en underhållsdos. TLV konstaterar att den totala läkemedelskostnaden för Beovu per patient och år är högre i jämförelse med Avastin baserat på en underhållsdos.

Slutsatserna i underlaget kan komma att ändras om förutsättningarna som ligger till grund för den utvärderingen förändras på ett avgörande sätt.

Innehållsförteckning

1	Medicinskt underlag	1
1.1	Våt (neovaskulär) åldersrelaterad makuladegeneration, AMD	1
1.2	Läkemedlet	1
1.3	Behandling	2
1.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	4
2	Hälsoekonomi	9
2.1	Kostnader och resursutnyttjande.....	9
2.2	Resultat	10
2.3	Samlad bedömning av resultaten	14
3	Utvärdering från myndigheter i andra länder	15
4	Referenser	16

1 Medicinskt underlag

1.1 Våt (neovaskulär) åldersrelaterad makuladegeneration, AMD

Åldersrelaterad makuladegeneration (Age-related Macular Degeneration, AMD) karaktäriseras av en fortskridande nedbrytning av gula fläcken (makula), ett litet område i den centrala delen av näthinnan (retina) där detalj- och kontrastseendet finns. I västvärlden är AMD den vanligaste orsaken till synnedsättning hos personer över 50 år [1]. Det finns två former av AMD, torr (atrofisk) AMD och våt (neovaskulär) AMD och det är endast den våta formen som är behandlingsbar.

Torr AMD är den vanligaste formen och utgör omkring 85 procent av alla AMD. Den orsakas av förtvining av celler i ögat och en ansamling av nedbrytningsprodukter vid gula fläcken, så kallad drusen. Torr AMD har ett långsamt förlopp, men kan omvandlas till våt AMD.

Våt AMD kännetecknas av tillväxt av blodkärl i åderhinnan under gula fläcken. Kärltillväxten orsakar läckage av vätska och blödningar samt ärrbildning. Obehandlad leder våt AMD snabbt till förvrängd och kraftigt nedsatt syn. Den nedsatta synskärpan kan innebära oförmåga att läsa eller att ta sig fram i okänd miljö. De som drabbas får svårt att klara vardagliga sysslor som matlagning och städning samt att resa med allmänna kommunikationsmedel. Prevalensen ökar med stigande ålder. År 2019 fanns det drygt 19 000 personer med våt AMD i Sverige [1].

1.2 Läkemedlet

Beovu innehåller den aktiva substansen brolocizumab och fick marknadsgodkännande i Sverige den 13 februari 2020 genom EMA:s centrala procedur.

Beovu är en injektionsvätska avsedd för administrering i ögats glaskropp och tillhandahålls både i förfylld spruta och som lösning i injektionsflaska. I Sverige tillhandahålls endast den förfyllda sprutan.

1.2.1 Indikation

Beovu är avsett till vuxna för behandling av neovaskulär (våt) åldersrelaterad makuladegeneration.

1.2.2 Verkningsmekanism

Vid våt AMD orsakas patologisk kärltillväxt under gula fläcken av ökad aktivitet av tillväxtfaktorn vaskulär endotelial tillväxtfaktor A (VEGF-A). Den aktiva substansen i Beovu, brolocizumab, är ett fragment av en monoklonal antikropp. Antikroppsfragmentet har utformats för att binda till VEGF-A och därigenom blockera VEGF-A från att fästa på sina receptorer, VEGFR-1 och VEGFR-2. Genom att hämma VEGF-A-bindningen motverkar brolocizumab den patologiska kärltillväxten [2].

1.2.3 Dosering/administrering

Följande text är hämtad i sin helhet från Beovus produktresumé [2].

Den rekommenderade dosen är 6 mg brolocizumab (0,05 ml lösning (=50 µl)), administrerad som en intravitreal injektion var fjärde vecka (en gång i månaden) för de första 3 doserna. Därefter kan läkaren bestämma lämpliga behandlingsintervall baserat på sjukdomsaktivitet bedömd utifrån patientens synskärpa och/eller anatomiska parametrar. Bedömning av sjukdomsaktivitet föreslås 16 veckor (4 månader) efter behandlingsstart. Hos patienter utan sjukdomsaktivitet bör behandling var 12:e vecka (var 3:e månad) övervägas. Hos patienter med sjukdomsaktivitet bör behandling var 8:e vecka (varannan månad) övervägas. Läkaren kan

ytterligare individanpassa behandlingsintervallen baserat på sjukdomsaktiviteten. Om visuella och anatomiska parametrar indikerar att patienten inte drar nytta av fortsatt behandling bör behandling med Beovu avbrytas.

1.3 Behandling

Sedan 2007 behandlas våt AMD huvudsakligen med anti-VEGF-läkemedlen Eylea, Lucentis och Avastin. Preparaten hämmar nybildningen av kärl under gula fläcken. Läkemedlen ges intravitreal, det vill säga som en injektion i ögats glaskropp. Behandlingen bromsar sjukdomens progression och leder till att synskärpan bevaras eller förbättras. Studier har visat att behandling med anti-VEGF-läkemedel leder till bibehållen synskärpa hos cirka 90 procent av patienterna [1].

Behandlingen kräver täta kontroller och behöver upprepas regelbundet under flera år. Under första året får patienten ett större antal injektioner än vad som krävs för en långsiktig underhållsbehandling.

1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Det finns idag inga aktuella nationella behandlingsriktlinjer eller vårdprogram för behandling av våt AMD från exempelvis Socialstyrelsen eller Läkemedelsverket. Däremot finns det ett flertal regionala behandlingsrekommendationer. Till exempel rekommenderar regionerna Stockholm och Skåne ranibizumab (Lucentis) och aflibercept (Eylea) i första hand [3, 4]. Sydöstra sjukvårdsregionen (regionerna Jönköping, Kalmar och Östergötland) rekommenderar däremot bevacizumab (Avastin) som förstahandsval [5].

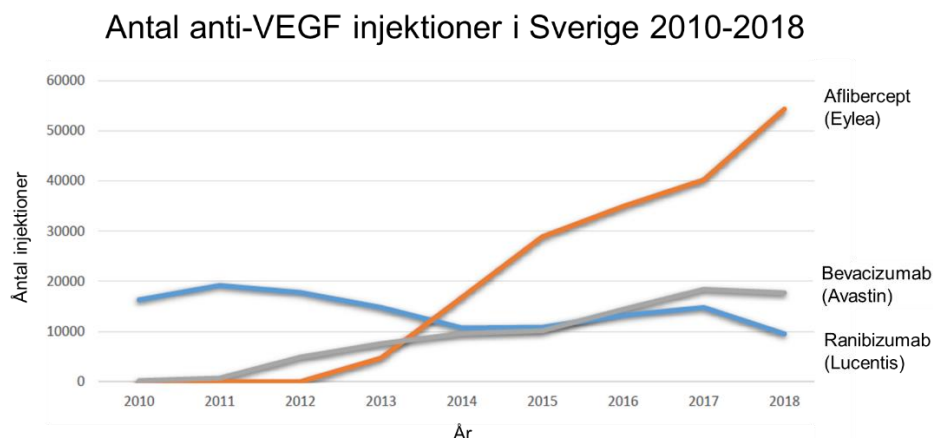
Oberoende av vilket preparat som används rekommenderas att den behandlande läkaren bedömer sjukdomsaktiviteten och baserat på aktiviteten avgör injektionsintervallet. Det innebär att kontroll- och behandlingsintervallet kan förlängs i perioder när sjukdomen inte är aktiv. Det besparar både patienten och vården onödigt täta vårdbesök och injektioner. De rekommenderade doseringsintervallen skiljer sig åt mellan läkemedlen.

1.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget anser att Eylea är det relevanta jämförelsealternativet till Beovu. Företaget motiverar valet med att Eylea är det läkemedel mot våt AMD som har störst användning i Sverige. I företagets kliniska studier har Eylea använts som jämförelsepreparat till Beovu, vilket medför att det finns en direkt effektjämförelse mellan preparaten.

TLV:s diskussion

Förutom Eylea används Lucentis och Avastin för att behandla våt AMD. Alla tre preparat tillhör gruppen anti-VEGF-läkemedel, vilket betyder att de hämmar kärltillväxt genom att bryta kontakten mellan VEGF och dess receptorer. Eylea och Lucentis är båda indicerade för behandling av våt AMD medan Avastin förskrivs utanför godkänd indikation (off label). I vilken omfattning de tre läkemedlen används i Sverige framgår av grafen i Figur 1.

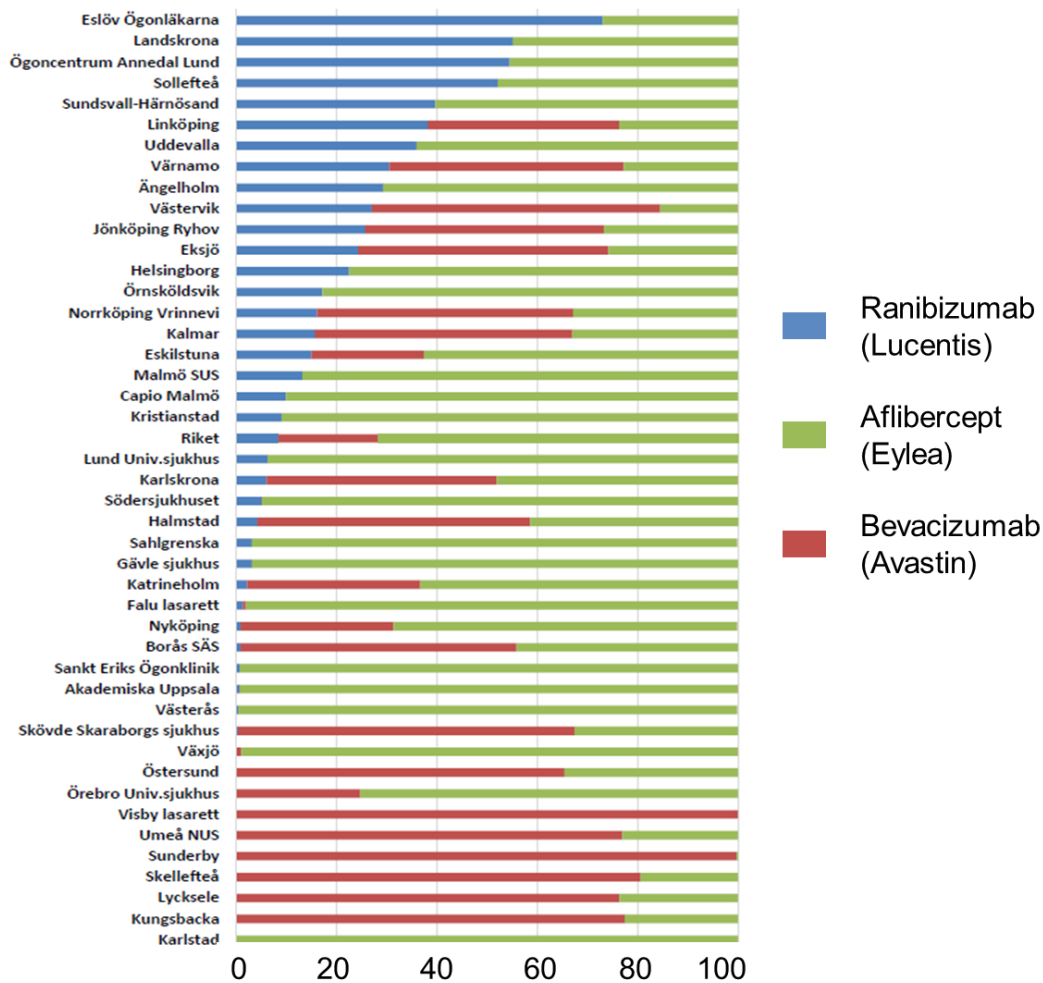


Figur 1. Antal anti-VEGF injektioner i Sverige under åren 2010 till 2018. Diagrammet är från företagens dossier och baseras på siffror från Svenska Makularegistrats årsrapport 2018 [6].

Lucentis godkändes för behandling av våt AMD 2007 och var den dominerande behandlingen till och med 2011. I maj 2011 presenterades den så kallade CATT-studien som visade på likvärdig effekt mellan Lucentis och Avastin för behandling av våt AMD [7]. Studien medförde att användningen av Avastin utanför godkänd indikation ökade i flera regioner. 2012 kom Läkemedelsverket med ett uttalande där de förordade Lucentis för behandling av våt AMD. Läkemedelsverket ansåg att kunskapsläget rörande effekt och säkerhet av Avastin för behandling av våt AMD var otillfredsställande ur ett regulatoriskt perspektiv [8].

Eylea godkändes 2012 för behandling av våt AMD och användningen har sedan dess stadigt ökat. Under senare år har Eylea varit det dominerande läkemedlet för behandling av våt AMD [1]. Vilket eller vilka läkemedel som idag huvudsakligen används för att behandla våt AMD skiljer sig i stor utsträckning åt mellan landets regioner, Figur 2.

Terapival anti-VEGF-läkemedel per klinik 2019



Figur 2. Ranibizumab (Lucentis), bevacizumabs (Avastin) och aflibercepts (Eylea) andel av totala anti-VEGF-behandlingarna i Sveriges regioner under 2019. Figuren är hämtad från Svenska Makularegistrats årsrapport 2019 [1].

EUnetHTA (European Network for Health Technology Assessment) genomförde under 2020 en utvärdering av brolocizumab. Utredningen identifierade aflibercept (Eylea), ranibizumab (Lucentis) och bevacizumab (Avastin) som relevanta jämförelsealternativ till brolocizumab (Beovu) [9].

TLV:s bedömning: Baserat på läkemedlens användning bedömer TLV att Eylea, Lucentis och Avastin är relevanta jämförelsealternativ till Beovu.

1.4 Klinisk effekt och säkerhet

1.4.1 Kliniska studier

Det kliniska programmet för brolocizumab omfattar fyra randomiserade studier där läkemedlets effekt och säkerhet utvärderas, Tabell 1. Alla fyra studier är designade som non-inferioritetsstudier med målsättning att visa att brolocizumab inte har sämre effekt än jämförelsepreparatet.

SEE är en fas I/II-studie som jämför effekten av brolocizumab och ranibizumab under en 26-veckorsperiod. Det primära effektmåttet är förändring av centrala näthinnans tjocklek CSFT, ”Central subfield thickness”. Fas II studien OSPREY sträcker sig över 56 veckor och liksom fas III studierna HAWK och HARRIER jämför OSPREY effekten av brolocizumab och aflibercept. I OSPREY, HAWK och HARRIER är det primära effektmåttet den genomsnittliga förändringen av synskärpan mätt med bästa korrektion BCVA, ”best-corrected visual acuity”.

De fyra studierna visar non-inferiority avseende effekt av brolocizumab jämfört med jämförelsepreparatet och når därmed sina primära effektmått. HAWK och HARRIER är pivotala fas III studier som sträcker sig över 96 veckor. De pivotala studierna beskrivs i metod- och resultatdelarna nedan.

Tabell 1. Sammanfattning av studierna i det kliniska programmet för utvärdering av effekt och säkerhet av brolocizumab för behandling av nAMD. HAWK och HARRIER är pivotala fas III-studier.

Studie	Studiedesign	Behandlingsarmar	Studiepopulation	Utfall
SEE NCT01304693 Holz et al 2016 [10]	Randomiserad dubbelblind multicenter fas I/II 26 veckor	Brolucizumab 0,5 mg Brolucizumab 3,0 mg Brolucizumab 4,5 mg Brolucizumab 6,0 mg Ranibizumab 0,5 mg	Patienter ≥ 50 år med aktiv nAMD som inte behandlats tidigare N=194	Primärt utfallsmått: Genomsnittlig förändring av CSFT* från baslinjen till vecka 4. Resultat: Brolucizumab 4,5 mg och 6,0 mg inte sämre effekt än ranibizumab.
OSPREY NCT01796964 Dugel et al 2017 [11]	Randomiserad dubbelblind multicenter fas II 56 veckor	Brolucizumab 0,5 mg Brolucizumab 6,0 mg	Patienter ≥ 50 år med aktiv nAMD som inte behandlats tidigare N=89	Primärt utfallsmått: Genomsnittlig förändring av synskärpan, BCVA** från baslinjen till vecka 12. Resultat: Inte sämre effekt än aflibercept.
HAWK NCT02307682 Dugel et al 2020 [12]	Randomiserad dubbelblind multicenter fas III 96 veckor	Brolucizumab 3,0 mg Brolucizumab 6,0 mg Aflibercept 2,0 mg	Patienter ≥ 50 år med aktiv nAMD som inte behandlats tidigare N=1082	Primärt utfallsmått: Genomsnittlig förändring av synskärpan, BCVA** från baslinjen till vecka 48. Resultat: Inte sämre effekt än aflibercept.
HARRIER NCT02434328 Dugel et al 2020 [12]	Randomiserad dubbelblind multicenter fas III-studie 96 veckor	Brolucizumab 6,0 mg Aflibercept 2,0 mg	Patienter ≥ 50 år med aktiv nAMD som inte behandlats tidigare. N=743	Primärt utfallsmått: Genomsnittlig förändring av synskärpan, BCVA** från baslinjen till vecka 48. Resultat: Inte sämre effekt än aflibercept.

*CSFT: Central subfield thickness, tjockleken av centrala retinan. **BCVA: Best-corrected visual acuity, synskärpan mätt med bästa korrektion.

Metod

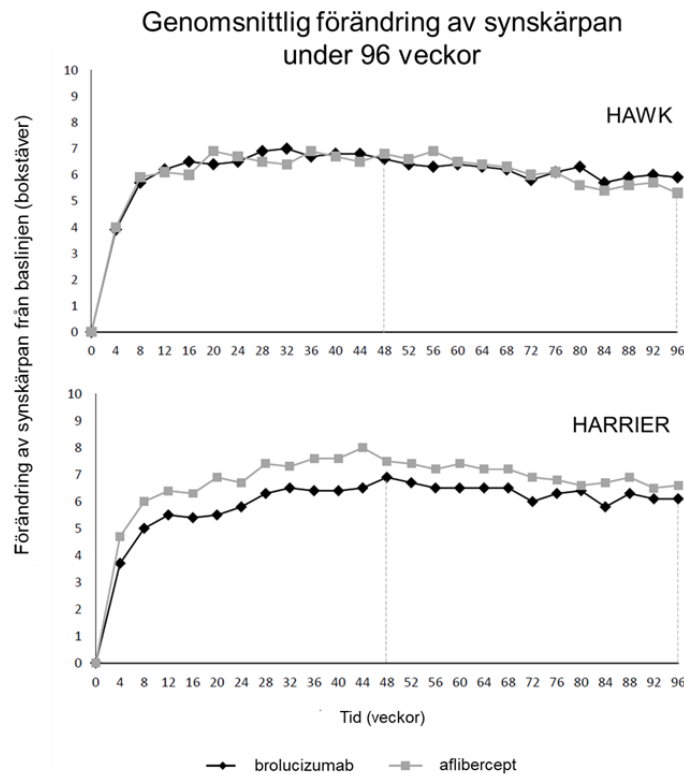
Studierna HAWK och HARRIER sträcker sig över 96 veckor. Studierna har en liknande studiedesign och målsättningen att visa non-inferiority av brolocizumab jämfört med aflibercept. I HAWK-studien behandlades patienterna med antingen 3 eller 6 mg brolocizumab och i HARRIER fick alla patienterna 6 mg brolocizumab. Dosen aflibercept var i båda studierna 2 mg. Totalt ingick 1817 patienter med våt AMD i studierna, varav 1088 fick brolocizumab och 729 fick aflibercept.

I båda studierna fick patienterna en injektion i månaden de tre första månaderna. Därefter fick patienterna i aflibercept-armen en injektion var 8:e vecka och patienterna i brolocizumab-armen en injektion var 12:e eller var 8:e vecka. Injektionsintervallet i brolocizumab-armen avgjordes av sjukdomsaktiviteten i ögat och utvärderades vid i protokollet förutbestämda tidpunkter. I HAWK-studien ingick 360 patienter både i brolocizumab-armen och aflibercept-armen. I HARRIER-studien ingick 370 patienter i brolocizumab-armen och 369 i aflibercept-armen.

Vid en synundersökning kan synskärpan mätas med bästa korrektion, BCVA "best-corrected visual acuity", med hjälp av en ETDRS-tavla (ETDRS, "Early Treatment Diabetic Retinopathy Study"). ETDRS-tavlan består av rader med bokstäver där bokstävernas storlek minskar för varje rad. Studiernas primära effektmått var förändringen från baslinjen till vecka 48, mätt med bokstavspoängen från en ETDRS-tavla. Marginalen för att brolocizumab skulle uppvisa non-inferiority jämfört aflibercept var fyra bokstäver på ETDRS-tavlan.

Resultat

Både HAWK- och HARRIER-studierna nådde sina primära effektmått, att visa non-inferiority för brolocizumab jämfört med aflibercept. Den förbättring av synskärpan som observerades under det första året kvarstod under studiens andra år, Figur 3.



Figur 3. Graferna visar förändring av patienternas synskärpa från baslinjen, vecka 0 till studiernas avslut vecka 96, hos patienter som behandlats med brolocizumab 6 mg eller aflibercept 2 mg. Det primära effektmåttet baseras på synförändringen efter 48 veckor och är indikerat med en streckad linje i graferna. Synskärpan mättes med bästa korrektion (BCVA) på en ETDRS-tavla [12].

HAWK och HARRIER nådde även sina sekundära effektmått, att visa non-inferiority av förändringen av BCVA under vecka 36–48. Det betyder att effekten av behandlingarna inte påverkas av tiden som förflutit sedan patienten fick sin senaste dos. Studierna visad också att över 50 procent av patienterna som behandlades med brolocizumab var 12:e vecka fick en förbättring av synskärpan som bedömdes vara kliniskt relevant.

Oönskade händelser i de kliniska studierna

Resultatet från HAWK och HARRIER visar att brolocizumab och aflibercept har liknande säkerhetsprofiler. Det totala antalet biverkningar var likvärdiga mellan behandlingsarmarna och den övervägande merparten av rapporterade biverkningar påverkade ögat. EMA noterar dock att förekomsten av inflammation i ögat samt förträngningar av ögats blodkärl var något högre hos patienter som behandlats med brolocizumab än med aflibercept [13].

De vanligaste biverkningarna rapporterades hos fem till sju procent av patienterna och inbegrep nedsatt synskärpa, katarakt (grå starr) konjunktival blödning (blödning i ögats bindhinna) och grumlingar i glaskroppen. De allvarligaste biverkningarna rapporterades hos mindre än en procent av patienterna och inkluderade blindhet, endoftalmit (infektion eller inflammation i glaskroppen eller linsen), ocklusion av retinalartär (förträngning av kärl som förser näthinnan med blod) och näthinneavlossning.

Biverkningar enligt produktresumén

Enligt produktresumén måste Beovu administreras av utbildad ögonläkare med erfarenhet av intravitreal injektioner [2].

Beovu är föremål för utökad övervakning och är därmed märkta med en upp-och-nedvänd svart triangel (▼) i produktinformationen. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning, vilket gör det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation [2].

Produktresumén tar upp två typer av biverkningar utöver de som nämnts ovan, immunogenicitet och biverkningar relaterade till hämning av VEGF. Behandling med biologiska läkemedel kan utgöra en risk för att behandlade patienter utvecklar antikroppar mot läkemedlet. I vecka 88 hade cirka 24 procent av patienterna utvecklat antikroppar mot brolocizumab. Antikropparna inverkar inte på behandlingseffekten och den kliniska relevansen av antikropparna är oklar.

Intravitreal behandling med VEGF-hämmare är förknippade med en teoretisk risk för arteriella tromboemboliska händelser, inklusive stroke och hjärtinfarkt. I de kliniska studierna observerades en låg incidens av arteriella tromboemboliska händelser. Incidensen var jämförbar mellan grupperna som behandlats med brolocizumab respektive jämförelsepreparat.

Övriga studier och utvärderingar

Behandlingseffekten och säkerhetsprofilen av ranibizumab (Lucentis) och bevacizumab (Avastin) har jämförts i ett flertal studier. 2011 presenterade forskargruppen CATT (Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials) en studie som visade på jämförbar effekt mellan ranibizumab och bevacizumab för behandling av våt AMD [7]. Resultatet i CATT-studien stöds av en Cochrane review som publicerades 2019. Cochrane genomgången baseras på randomiserade, dubbelblinda studier och omfattar totalt 6 347 patienter som följts under minst ett år. Slutsatsen av genomgången är att ranibizumab och bevacizumab är jämförbara avseende både effekt och säkerhet [14]. EUnetHTA:s rapport från 2020 kommer till samma slutsats som Cochrane genomgången, avseende effekt och säkerhet av ranibizumab och bevacizumab [9]:

“Bevacizumab does not have an approved indication for nAMD. However, bevacizumab has shown similar efficacy and safety compared to ranibizumab in clinical trials and its use as a treatment for nAMD is widespread in Europe.”

2013 genomförde TLV en hälsoekonomisk utvärdering av aflibercept (Eylea). Inom ramen för utredningen bedömde TLV att aflibercept och ranibizumab (Lucentis) har jämförbar effekt avseende förbättring av synskärpan vid behandling av våt AMD [15]. Brittiska NICE (The National Institute for Health and Care Excellence) rekommenderar 2018 att våt AMD behandlas intravitrealt med anti-VEGF-läkemedlen ranibizumab (Lucentis) eller aflibercept (Eylea). NICE bedömer att det inte föreligger någons kliniskt relevant skillnad avseende effekt eller säkerhet mellan ranibizumab och aflibercept [16].

EUnetHTA rapporten från 2020 kommenterar doseringsfrekvensen av brolocizumab (Beovu) och aflibercept (Eylea):

”Because the dosing schemes were different for brolocizumab and aflibercept in the HAWK and HARRIER trials, the trial design does not allow any conclusions to be drawn about treatment burden (injection frequency) between these two drugs. Consequently, it is unknown how brolocizumab compares with existing flexible dose regimens, so no advantages related to treatment burden can be anticipated with available data. Further investigations involving comparable treatment regimens would be needed.”

TLV:s bedömning: Utifrån det kunskapsunderlag TLV tagit del av bedömer TLV att förbättringen av synskärpan samt säkerhetsprofilen är jämförbar mellan Beovu och jämförelsealternativen, Eylea, Lucentis och Avastin.

2 Hälsoekonomi

Beovu (brolicuzumab) är en injektionsvätska och tillhandahålls som lösning i injektionsflaska eller som förfylld spruta, som administreras som intravitreal injektion i ögats glaskropp.

Företagets pris för Beovu är 8 900 kronor (AUP) för en förpackning förfylld spruta i styrkan 120 mg per ml.

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys baserat på en kostnadsjämförelse mellan Beovu och Eylea. Företaget hävdar att behandling med Beovu genererar lägre kostnader på grund av att antalet injektioner är färre i jämförelse med Eylea [-----]. Enligt företaget skulle behandling med Beovu innebära [---] färre injektioner över en tidshorisont på [-----]. Antalet färre injektioner har sedan översatts till [-----]. Vidare hävdar företaget ytterligare [-----]. Företaget har sedan sammanställt en kostnadstabell där de potentiella aggregerade kostnaderna för de 14 500 patienter/ögon som behandlas för neovaskulär (våt) åldersrelaterad makuladegeneration (AMD) i Sverige. Enligt företaget skulle behandling med Beovu därmed innebära en potentiell kostnadsbesparing.

TLV bedömer att den kliniska effekten är jämförbar mellan Beovu och relevanta jämförelsealternativ (Eylea, Lucentis och Avastin). Mot bakgrund av detta har TLV utgått från en kostnadsjämförelse mellan Beovu och dessa relevanta jämförelsealternativ som grund för den hälsoekonomiska bedömningen. TLV beräknar läkemedelskostnaden baserat på rekommenderad dosering enligt respektive produkts produktresumé.

2.1 Kostnader och resursutnyttjande

2.1.1 Dosering/administrering

Beovu

Beovu är indicerat till vuxna för behandling av neovaskulär (våt) åldersrelaterad makuladegeneration (AMD). Den rekommenderade dosen för Beovu är 6 mg initialt för en injektion var 4:e vecka (en gång i månaden) för de första tre doserna. Därefter bestäms lämpligt behandlingsintervall baserat på sjukdomsaktivitet bedömd utifrån patientens synskärpa och/eller anatomiska parametrar och ges med ett behandlingsintervall var 8:e vecka (varannan månad) till var 12:e vecka (var 3:e månad) beroende på patientens sjukdomsaktivitet.

Jämförelsealternativ (Eylea, Lucentis och Avastin)

Eylea är indicerat för behandling av våt AMD. Den rekommenderade dosen för Eylea är 2 mg aflibercept. Behandling med Eylea påbörjas, i likhet med Beovu, med en injektion per månad, tre doser i rad. Behandlingsintervallet utökas därefter till två månader. Baserat på läkarens bedömning av synskärpa och/eller anatomiska resultat kan behandlingsintervallet kvarstå på två månader eller förlängas ytterligare med två till fyra veckor.

Lucentis är indicerat för behandling av AMD. Den rekommenderade dosen för Lucentis är 0,5 mg, administrerad som en injektion. Intervallet mellan två doser injicerade i samma öga ska vara minst fyra veckor. Behandlingen inleds med en injektion per månad och fortsätter tills maximal synskärpa har uppnåtts och/eller inga tecken på sjukdomsaktivitet förekommer. Behandlingsintervallen utökas gradvis så snart maximal synskärpa uppnåtts och/eller inga tecken på sjukdomsaktivitet förekommer fram till dess att sjukdomsaktivitet eller synförsämring inträffar. Behandlingsintervallen bör inte utökas med mer än två veckor i taget för våt AMD.

Avastin är inte indicerat för behandling av våt AMD utan används off label för att behandla sjukdomen. Behandling med Avastin 1,25 mg ges initialt med en injektion per månad under de första tre månaderna. Behandlingen fortsätter en gång i månaden till dess att retinan är fri från ödem. Därefter kan kontroll och behandlingsintervallen förlängas till var 6:e vecka. Om retinan fortsätter vara fri från ödem kan intervallen förlängas med ytterligare två veckor [5].

2.1.2 Kostnader för läkemedlet

Beovu

Företagets pris för Beovu (120 mg/ml) är 8 900 kronor (AUP) för en förpackning om 165 µl, förfylld spruta. En förpackning är avsett för en dos vid ett administrationstillfälle.

Jämförelsealternativ (Eylea, Lucentis och Avastin)

Läkemedelskostnaden för jämförelsealternativet Eylea (40 mg/ml) är 8 902 kronor (AUP) för förpackning om 100 µl lösning i injektionsflaska respektive 8 967 kronor (AUP) för en förpackning om 90 µl förfylld spruta. En förpackning är avsett för en dos vid ett administrationstillfälle, maximalt 50 µl per öga.

Läkemedelskostnaden för jämförelsealternativet Lucentis (10 mg/ml) är 6 489,79 kronor (AUP) för en förpackning om 165 µl förfylld spruta. En förpackning är avsett för en dos vid ett administrationstillfälle.

Läkemedelskostnaden för jämförelsealternativet Avastin (25 mg/ml) är 3 331,50 kronor (AUP) för en förpackning om 4 ml koncentrat till infusionsvätska respektive 12 067 kronor (AUP) för en förpackning om 16 ml koncentrat till infusionsvätska. Endast den minsta förpackningen ingår i TLV:s kostnadsjämförelse. Detta eftersom den minsta förpackningen om 4 ml räcker teoretiskt till 80 doser. [17]. Hållbarheten för injektionsspruta med Avastin är 48 timmar vid beredning under sterila förhållanden (extempore) och används då endast för de beställningar som kommit in för beredning vid samma dag. Samordning av beställningar och koordinering av patientbesök är en förutsättning för att hålla kostnaderna nere och minska kassation. TLV väljer därför att visa hur läkemedelskostnaden påverkas av att en förpackning Avastin kan räcka till upp till 40 doser, vilket bedöms vara en realistisk maximal användning för en förpackning under en dag. Till detta tillkommer en kostnad för beredning av sprutorna hos Apoteket Produktion och Laborationer (APL). Enligt en sammanställning från Västra Götalandsregionen (VGR) år 2015 motsvarar kostnaden för beredning av APL 217 kronor (vid beställning minst 3 dagar i förväg) och 230 kronor (vid beställning minst 2 dagar i förväg). Till detta tillkommer en kostnad för övriga material såsom spruta och propp samt kostnad för kassation [17].

2.2 Resultat

2.2.1 Kostnadsjämförelse

TLV:s kostnadsjämförelse visar att den initiala läkemedelskostnaden för Beovu är i nivå med läkemedelskostnaden för Eylea och högre i jämförelse med läkemedelskostnaden för både Lucentis och Avastin.

TLV:s kostnadsjämförelse visar att läkemedelskostnaden per patient och år för Beovu är i nivå med läkemedelskostnaden per patient och år för Eylea baserat på en underhållsdos. Kostnadsjämförelsen visar att läkemedelskostnaden per patient och år för Beovu är lägre än läkemedelskostnaden för Lucentis baserat på en underhållsdos. Läkemedelskostnaden för per patient och år är högre i jämförelse med Avastin baserat på en underhållsdos.

Tabell 2: Resultat av jämförelse av initiala läkemedelskostnader mellan Beovu och Eylea, Lucentis och Avastin (initial dos, 3 månader)

Produkt	Pris för förpackning (AUP)	Förpackningsstorlek och styrka/koncentration	En dos	Rekommenderad dosering enligt SPC (initialt)	Totala kostnader per 3 månader (AUP)
Beovu (brolucizumab) Förfylld spruta*	8 900 kr	165 µl (avsett för 1 dos) 120 mg/ml	50 µl (6 mg)	1 dos var 4:e vecka	28 925 kr
Eylea (afibercept) Lösning i injektionsflaska	8 902 kr	100 µl (avsett för 1 dos) 40 mg/ml	50 µl (2 mg)	1 dos var 4:e vecka	28 931,50 kr
Eylea (afibercept) Förfylld spruta	8 967 kr	90 µl (avsett för 1 dos) 40 mg/ml	50 µl (2 mg)	1 dos var 4:e vecka	29 142,75 kr
Lucentis (ranibizumab) Förfylld spruta	6 489,79 kr	165 µl (avsett för 1 dos) 10 mg/ml	50 µl (0,5 mg)	1 dos var 4:e vecka	21 091,66 kr
Avastin (bevacizumab) Koncentrat till infusionsvätska	3 331,50 kr	4 ml 25 mg/ml	50 µl (1,25 mg)	1 dos var 4:e	10 827,38 kr**

*Beovu finns även i en förpackning om 230 µl lösning till injektionsvätska. Denna förpackning marknadsförs inte i Sverige.

**Avastin tillkommer kostnad för beredning av APL

Tabell 3: Resultat av jämförelse av läkemedelskostnader mellan Beovu och Eylea, Lucentis och Avastin per patient och år (år 1)

Produkt	Pris för förpackning (AUP)	Förpackningsstorlek och styrka/koncentration	Rekommenderad dosering enligt SPC (underhållsdos)	Kostnad per månad (AUP)	Totala kostnader år 1 (AUP)*
Beovu (brolucizumab) Förfylld spruta	8 900 kr	165 µl (avsett för 1 dos) 120 mg/ml	1 dos var 8:e till var 12:e vecka	4 820,83 - 6 026,04 kr	57 850 – 72 312,50 kr
Eylea (afibercept) Lösning i injektionsflaska	8 902 kr	100 µl (avsett för 1 dos) 40 mg/ml	1 dos var 8:e till 12:e vecka	4 821,92 - 6 027,40 kr	57 863 - 72 328,75 kr

Eylea (aflibercept) Förfylld spruta	8 967 kr	90 µl (avsett för 1 dos) 40 mg/ml	1 dos var 8:e till var 12:e vecka	4 857,13 – 6 071,41 kr	58 285,50 - 72 856,88 kr
Lucentis (ranibizumab) Förfylld spruta	6 489,79 kr	165 µl (avsett för 1 dos) 10 mg/ml	1 dos var 4:e till var 6:e vecka	5 272,91 – 7 030,55 kr	63 274,97 - 84 366,62 kr
Avastin (bevacizuma b) Koncentrat till infusionsväts ka	3 331,50 kr	4 ml 25 mg/ml	1 dos var 4:e till var 8:e vecka	2 255,70 - 3 609,13 kr	27 068,44 - 43 309,50 kr**

*Inklusive initial dos de första 3 månaderna

**Avastin tillkommer kostnad för beredning av APL

Tabell 4: Resultat av jämförelse av läkemedelskostnader mellan Beovu och Eylea, Lucentis och Avastin per patient och år (år 2)

Produkt	Pris för förpackning (AUP)	Förpacknings storlek och styrka/koncentration	Rekommenderad dosering enligt SPC (underhålls dos)	Kostnad per månad (AUP)	Totala kostnader år 1 (AUP)*
Beovu (brolucizumab) Förfylld spruta	8 900 kr	165 µl (avsett för 1 dos) 120 mg/ml	1 dos var 8:e till var 12:e vecka	3 213,89 - 4 820,83 kr	38 566,67 - 57 850 kr
Eylea (aflibercept) Löning i injektionsflaska	8 902 kr	100 µl (avsett för 1 dos) 40 mg/ml	1 dos var 8:e till 12:e vecka	3 214,61 - 4 821,92 kr	38 575,33 - 57 863 kr
Eylea (aflibercept) Förfylld spruta	8 967 kr	90 µl (avsett för 1 dos) 40 mg/ml	1 dos var 8:e till var 12:e vecka	3 238,08 - 4 857,13 kr	38 857 - 58 285,50 kr
Lucentis (ranibizumab) Förfylld spruta	6 489,79kr	165 µl (avsett för 1 dos) 10 mg/ml	1 dos var 4:e till var 6:e vecka	4 687,34 - 7 030,55 kr	56 244,41 - 84 366,62 kr
Avastin (bevacizumab) Koncentrat till infusionsvätska	3 331,50 kr	4 ml 25 mg/ml	1 dos var 4:e till var 8:e vecka	1 804,56 – 3 609,13 kr*	21 654,75 - 43 309,50 kr*

*Avastin tillkommer kostnad för beredning av APL

TLV bedömer att det råder osäkerhet gällande dosering av Avastin. En förpackning Avastin om 4 ml räcker teoretiskt till upp till 80 doser, vilket inte bedöms vara realistisk användning då hållbarheten av Avastin är 48 timmar efter det att förpackningen brutits. I tabell 5 redovisas hur läkemedelskostnaden påverkas av att en förpackning Avastin används till upp till 40 doser. Till detta tillkommer en kostnad för beredning APL. Läkemedelskostnader för Avastin med avseende på dos och per patient och år inklusive kostnader för APL redovisas inom parentes.

Tabell 5: Läkemedelskostnader för Avastin med avseende på dos per patient och år (år 2).

Produkt	Pris för förpackning (AUP)	Förpackningstorlek och styrka/koncentration	Dosering	Kostnad per månad (AUP)	Totala kostnader år 2 (AUP)*
Avastin (bevacizumab) Koncentrat till infusionsvätska	3 331,50 kr	4 ml (avsett för 40 doser) 25 mg/ml	1 dos var 4:e till var 8:e vecka	45,11 – 90,23 kr	541,37 – 1 082,73 kr (2 036,36 – 4 072,73 kr)
		4 ml (avsett för 30 doser) 25 mg/ml		60,15 – 120,30 kr	721,82 – 1 443,65 kr (2 216,83 – 4 433,65 kr)
		4 ml (avsett för 20 doser) 25 mg/ml		90,23 – 180,46 kr	1 082,74 – 2 165,48 kr (2 577,73 - 5 155,48 kr)
		4 ml (avsett för 10 doser) 25 mg/ml		180,46 – 360,91 kr	2 165,48 – 4 330,95 kr (3 660,47 – 7 320,95 kr)
		4 ml (avsett för 1 doser) 25 mg/ml		1 804,56 – 3 609,13 kr	21 654,75 - 43 309,50 kr (23 149,70 – 46 299,50 kr)
		25 mg/ml			

TLV konstaterar att regionerna har avtalade priser för Lucentis och Eylea. Dessa priser är inte offentliga. TLV konstaterar att regionerna har avtalade priser för Avastin. Dessa priser är offentliga. De avtalade priserna för jämförelsealternativet Avastin (25 mg/ml) är 3 152,30 kronor till 3 155,60 kronor (AUP) för en förpackning om 4 ml koncentrat till infusionsvätska respektive 11 650,10 till 11 662 kronor (AUP) för en förpackning om 16 ml koncentrat till infusionsvätska, vilket är något lägre än de i tabellen angivna priserna.

Mot bakgrund av att den kliniska effekten har bedömts vara jämförbar mellan samtliga läkemedel är rekommenderat doseringsintervall den parameter som främst påverkar de totala läkemedelskostnaderna. Rekommenderad underhållsdos för både Beovu och Eylea är var 8:e till var 12:e vecka. Rekommenderad underhållsdos för Lucentis är var 4:e till var 6:e vecka. Mot bakgrund av att den kliniska effekten har bedömts vara jämförbar mellan dessa läkemedel, bör läkemedelskostnaden för Lucentis inte överstiga hälften av läkemedelskostnaden för Beovu och Eylea baserat på rekommenderat doseringsintervall.

Ett tätare doseringsintervall innebär även ytterligare ett vårdbesök i samband med behandlingen, vilket även måste ställas i relation till lägre läkemedelskostnader. Enligt Sydöstra Sjukvårdsregionens prislista 2020 motsvarar ett vårdbesök på länssjukhus vid läkemedel i ögonregionen en kostnad på 4 404 kronor per vårdbesök [18]. Ett glesare doseringsintervall var 8:e till var 12:e vecka innebär att en total kostnad för vårdbesök på 17 616 kronor till 35 232 kronor per patient och år. Ett tätare doseringsintervall var 4:e till var 6:e vecka motsvarar en total kostnad för vårdbesök på 26 424 kronor till 52 848 kronor per patient

och år. Vårdkostnaden per patient och år ska läggas till den totala läkemedelskostnaden per patient och år och behöver även tas i beaktande vid en utvärdering av läkemedelskostnaderna/jämförelse mellan samtliga jämförelsealternativ.

2.3 Samlad bedömning av resultaten

TLV bedömer att den kliniska effekten, avseende synskärpan samt säkerhetsprofil, är jämförbar mellan Beovu och relevanta jämförelsealternativ (Eylea, Lucentis och Avastin). Mot bakgrund av detta baseras TLV:s hälsoekonomiska bedömning på en kostnadsjämförelse mellan Beovu och dessa relevanta jämförelsealternativ. Sammantaget, konstaterar TLV att den totala läkemedelskostnaden för Beovu är i nivå med läkemedelskostnaden per patient och år för Eylea och lägre än Lucentis baserat på en underhållsdos. TLV konstaterar att den totala läkemedelskostnaden för Beovu per patient och år är högre i jämförelse med Avastin baserat på en underhållsdos.

3 Utvärdering från myndigheter i andra länder

Scottish Medicines Consortium (SMC) rekommenderar Beovu (brolucizumab), förfylld spruta, för behandling av neovaskulär (våt) åldersrelaterad makuladegeneration (AMD). Rekommendationen gäller endast under förutsättning att företaget tillhandahåller till ett avtalat rabatterat pris som överenskommit inom "the Patient Access Scheme". SMC konstaterar att ingen klinisk signifikant skillnad i klinisk effekt eller säkerhet mellan olika anti-VEGF läkemedel [19].

CADTH, The Canadian Drug Expert Committee (CDEC) rekommenderar att Beovu (brolucizumab) subventioneras för behandling av våt AMD. Detta under förutsättning att den totala behandlingskosten (drug plan cost) för Beovu inte överstiger den totala behandlingskosten (drug plan cost) för det läkemedel med lägst pris som tidigare subventioneras för våt AMD.

CADTH presenterar ett grundscenario för Beovu jämfört med Avastin som resulterar i en inkrementell kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) på \$583 404. Vidare dominerade Beovu Lucentis, det vill säga Beovu resulterade i fler QALY:s till en lägre kostnad. Kostnaden per vunnet QALY skattades till \$2 862 068 för Beovu jämfört med Eylea. CATH konstaterar att det skulle krävas en prisreduktion på 85 procent för att Beovu skulle vara kostnadseffektivt i jämförelse mot Avastin. CADTH konstaterar att ingen prisreduktion för Beovu är nödvändig om inte Avastin är tillgänglig [20].

4 Referenser

- [1] Styrgruppen-Makulasregistret, "Svenska Makularegistrets Årsrapport 2019," pp. 1-102, 2019.
- [2] Novartis, "Produktresumé Beovu (brolocizumab) injektionsvätska 120 mg/ml," 2020.
- [3] Janusinfo, "Behandling av makuladegeneration. Tillgänglig november 2020: <https://janusinfo.se/behandling/expertgruppsutlatanden/ogonsjukdomar/ogonsjukdomar/behandlingavmakuladegeneration.5.6081a39c160e9b38731db45.html#h-Behandling>," *Region Stockholms läkemedelskommittés expertgrupp för ögonsjukdomar*, 2018.
- [4] C. Gustavsson, "Vårdprogram för åldersrelaterad makuladegeneration," *Region Skåne*, vol. 22 september, 2020.
- [5] P. Mirabelli, L. Hampel, K. Barakos, S. Alkhatib, R. Khudair, U. Jarl Albertsson, *et al.*, "Intravitreal behandlingssriktlinjer för våt AMD, retinalvenocclusion och DME," *Vårdriktlinjer för Sydöstra sjukvårdsregionen. Tillgängliga november 2020: <https://plus.rjl.se/infopage.jsf?childId=25075&nodeId=39954>*, vol. 2 July, 2020.
- [6] Styrgruppen-Makulasregistret, "Svenska Makulasregistrets Årsrapport 2018," pp. 1-68, 2018.
- [7] D. F. Martin, M. G. Maguire, G. S. Ying, J. E. Grunwald, S. L. Fine, and G. J. Jaffe, "Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration," *N Engl J Med*, vol. 364, pp. 1897-908, May 19 2011.
- [8] Läkemedelsverket, "Inventering av kunskapsläget - Läkemedelsverkets position avseende Lucentis och Avastin.," 2012.
- [9] Eunetha, "Brolocizumab for the treatment of adults with neovascular (wet) age-related macular degeneration (AMD)" *European Network for Health Technology Assessment*, vol. PTJA09, 2020.
- [10] F. G. Holz, P. U. Dugel, G. Weissgerber, R. Hamilton, R. Silva, F. Bandello, *et al.*, "Single-Chain Antibody Fragment VEGF Inhibitor RTH258 for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Controlled Study," *Ophthalmology*, vol. 123, pp. 1080-9, May 2016.
- [11] P. U. Dugel, G. J. Jaffe, P. Sallstig, J. Warburton, A. Weichselberger, M. Wieland, *et al.*, "Brolocizumab Versus Aflibercept in Participants with Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Trial," *Ophthalmology*, vol. 124, pp. 1296-1304, Sep 2017.
- [12] P. U. Dugel, A. Koh, Y. Ogura, G. J. Jaffe, U. Schmidt-Erfurth, D. M. Brown, *et al.*, "HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolocizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration," *Ophthalmology*, vol. 127, pp. 72-84, Jan 2020.
- [13] "EMA:s kommitté för humanläkemedel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP), Assessment report Beovu, International non-proprietary name: broluizumab EMA/23630/2020," vol. 12 december, 2020.
- [14] S. D. Solomon, K. Lindsley, S. S. Vedula, M. G. Krzystolik, and B. S. Hawkins, "Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019.
- [15] Tandvårds-och-läkemedelsförmånsverket, "Eylea (aflibercept) Hälsoekonomiskt kunskapsunderlag, Diarienummer: 3647/2012," 2013.
- [16] NICE, "Age related macular degeneration," *The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guideline NG82*, 2018.
- [17] S. Sjöberg and A. Mellén, "LUPP/Läkemedelsupplysningen Västra Regionen, Frågenummer: 3659," 2015.
- [18] "Priser och ersättningar för Sydöstra sjukvårds regionen 2020," *Beslut i Samverkansnämnden 2019-11-29*.
- [19] SMC, "The Scottish Medicines Consortium, (SMC), advises on newly licensed medicines for use by NHSScotland. Tillgänglig november 2020: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/brolocizumab-beovu-full-smc2272/>," 2020.

[20] CADTH, " CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation BROLUCIZUMAB (Beovu – Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.) Tillgänglig november 2020: <https://www.cadth.ca/brolucizumab>." vol. 21 May, 2020.