

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2019_088

Brolucizumab (Beovu) til
behandling av neovaskulær
aldersrelatert
makuladegenerasjon (AMD),
«våt AMD», hos voksne

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

31-08-2020

Statens legemiddelverk

FORORD

Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Folkehelseinstituttet, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til systemet kalt «Nye Metoder». Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsumming basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis.

I enkelte saker er det bestilt en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet. Rapporten fra Statens legemiddelverk vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp RHF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, innhente tilleggsopplysninger hos MT-innehaver og gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer ikke den nytte- risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelses prosedyren. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport gjør beslutningstaker (Beslutningsforum) en totalvurdering, der skjønnsmessige vurderinger inngår, særlig knyttet til usikkerhet og budsjettkonsekvenser.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Beovu (brolocizumab). Legemiddelverket har *oppsummert* effekt, sikkerhet og kostnader ved bruk av Beovu i henhold til bestilling: ID2019_088 Brolocizumab (Beovu) til behandling av neovaskulær aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD), «våt AMD», hos voksne, og godkjent preparatomtale.

Oppsummeringen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Novartis.

Bakgrunn

Beovu er et legemiddel til behandling av våt AMD hos voksne. Dette er en øyesykdom som ved siden av katarakt er den viktigste årsak til synsnedsettelse hos eldre. Beovu administreres som intravitreal injeksjon hver 4. uke (månedlig) for de første 3 dosene etterfulgt av behandling enten hver 8. eller hver 12. uke avhengig av sykdomsaktivitet («treat and extend»). Den generelle kliniske effekten ved behandling av våt AMD er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 21 500 - 23 500 pasienter er aktuelle for behandling med Beovu hvert år i Norge.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effekt og sikkerhet av Beovu til behandling av våt AMD er vist i to pivotale fase III, multisenter, internasjonale, head-to-head studier med Eylea (aflibercept) som komparator: HAWK og HARRIER. Begge studiene oppnådde sitt primære endepunkt om non-inferiority sammenlignet med Eylea med hensyn til endring i synsskarphet fra baseline til uke 48.

Ettersom Beovu fikk innvilget markedsføringstillatelse (MT) basert på kliniske studier som bekreftet non-inferiority mot Eylea, mener Legemiddelverket det via MT-prosessen er stadfestet at effekt av Beovu ikke er dårligere enn Eylea. Sikkerhetsprofilen er også sammenlignbar mellom intervensjon og komparator; med unntak av bivirkninger relatert til intraokulær betennelse, retinal vaskulitt og retinal arterieokklusjon som kan være noe høyere for Beovu. Legemiddelverket har derfor ikke gjort noen videre utredning av relativ effekt og sikkerhet i denne metodevurderingen.

Legemiddelverket mener at effekt og sikkerhet er godt dokumentert.

Alvorlighet og helsetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Novartis har i dette tilfellet kun levert en kostnadsminimeringsanalyse, hvor det forutsettes lik effekt og sikkerhet som Eylea. Legemiddelverket har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgraden av våt AMD i denne metodevurderingen. Dette er i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering (1).

Kostnader

Legemiddelverket har ikke validert eller godtatt innsendt helseøkonomiske modell, da det ble bestilt en forenklet metodevurdering i Bestillerforum 21.10.2019. En oppsummering av behandlingskostnader og budsjettkonsekvenser ved bruk av brolocizumab til behandling av pasienter med våt AMD vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har ikke beregnet budsjettkonsekvenser i denne metodevurderingen .
Legemiddelverket er kjent med at Sykehusinnkjøp HF, LIS, har planer om å opprette en egen anbudsordning for innkjøp av legemidler til behandling av våt AMD.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD	2
OPPSUMMERING	3
INNHALDSFORTEGNELSE	5
LOGG	6
ORDLISTE	7
1 BAKGRUNN	8
1.1 PROBLEMSTILLING	8
1.2 «VÅT AMD»	8
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	8
1.4 BEHANDLING AV VÅT AMD	9
1.4.1 <i>Behandling med brolocizumab</i>	9
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	9
1.4.3 <i>Komparator</i>	10
1.4.4 <i>Behandling med aflibercept</i>	10
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	12
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	12
3 KOSTNADER	18
REFERANSER	20

LOGG

Bestilling:	ID_nr. 2019_088: Brolocizumab (Beovu) til behandling av neovaskulær aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD), «våt AMD», hos voksne	
Forslagstiller:	Produsent	
Legemiddelfirma:	Novartis Norge AS	
Preparat:	Beovu	
Virkestoff:	Brolocizumab	
Indikasjon:	Behandling av voksne med neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD).	
ATC-nr:	S01LA06	
Prosess		
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	09.10.2019	
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	31-01-2020	
Klinikere kontaktet for første gang	05-05-2020	
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	16-03-2020	
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	Ikke aktuelt	
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	Ikke aktuelt	
Rapport ferdigstilt:	31-08-2020	
Saksbehandlingstid:	213 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 213 dager.	
Saksutredere:	Carlos Vidal	
Kliniske eksperter:	Tiril Sandell	
<p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarehet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>		

ORDLISTE

AMD	Aldersrelatert makula degenerasjon
AUP	Apotekenes utsalgspris
BCVA	Best-korrigert synsskarphet
CNV	Koroidal neovaskularisering
DME	Diabetisk makulaødem
EMA	Europeisk legemiddelmyndighet
ISF	Innsatsstyrt finansiering
KI	Konfidensintervall
LIS	Legemiddelinnkjøpssamarbeidet
LoE	Patentutløp
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
N	Antall pasienter
NMA	Nettverksmetaanalyse
NOK	Norske kroner
PIGF	Placental vekstfaktor
RVO	Retinal veneokklusjon
SPC	Preparatomtale
SSB	Statistisk sentralbyrå
VEGF	Vaskulær endotelial vekstfaktor

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

I metodevurderingen vurderes brolicizumab injeksjoner (Beovu) til behandling av våt AMD. Legemiddelverket har gjort en forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader sammenlignet med aflibercept injeksjoner (Eylea), i henhold til bestilling fra Bestillerforum ID2019_088, og godkjent preparatomtale. Oppsummeringen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Novartis, inkludert en kostnadsminimeringsanalyse der kostnadene ved behandling med brolicizumab sammenlignes med behandling med aflibercept.

1.2 «VÅT AMD»

AMD er den hyppigste årsaken til synstap hos eldre i vestlige land, og kan føre til alvorlig synstap med stort sosialt handikap. Tørr AMD utgjør omtrent 90 % av all AMD og våt AMD omtrent 10 % (2).

Alder er den faktoren som har størst betydning for utvikling og progresjon av AMD. En annen viktig risikofaktor er sigarett røyking, som gir 3-4 ganger økt risiko. Våt AMD kjennetegnes av nydannede/neovaskulære kar i choroidea eller retina som fører til tap av sentralsynet, ofte kombinert med metamorfopsier (synsforstyrrelser). Symptomene kan oppstå relativt akutt, særlig ved klassisk choroidal neovaskularisering (CNV). Ved okkult CNV kan synsreduksjonen utvikle seg langsommere (2).

Der finnes per dags dato ikke noe pasientregister for aldersrelatert makuladegenerasjon i Norge. Prevalensen er sterkt aldersavhengig. The European Eye Study anga en prevalens for våt AMD på 2,3 % i aldersgruppen over 65 år (3), mens The Tromsø Eye Study anga en prevalens på 2,5 % for samme aldersgruppe (4). På bakgrunn av disse prevalenstillene kan det antas at mellom 21 500 og 23 500 personer har våt AMD i Norge.

Pasientgrunnlag

I løpet av 2019 er det estimert at om lag 19 600 pasienter mottok anti-VEGF injeksjoner til behandling av våt AMD. Det er videre estimert at antall pasienter aktuelle for denne typen behandling vil øke med 2,5 % årlig i løpet av de neste årene.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Dette kriteriet får kun betydning dersom Novartis dokumenterer kostnadseffektivitet ved hjelp av en kostnad-nytte analyse (CUA). Novartis har imidlertid i dette tilfellet kun levert inn dokumentasjon for å dokumentere sammenlignbar effekt og sikkerhet som relevant komparator i en kostnadsminimeringsanalyse. Legemiddelverket har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgraden av våt AMD i denne metodevurderingen.

1.4 BEHANDLING AV VÅT AMD

1.4.1 Behandling med brolocizumab

- Indikasjon
Brolocizumab er indisert til behandling av voksne med neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD).
- Virkningsmekanisme
Brolocizumab er et humanisert monoklonalt enkeltkjedet Fv (SCFV)-antistoffragment med en molekylvekt på ~ 26 kDa. Økt signalering via signalveien til vaskulær endotelial vekstfaktor A (VEGF-A) er forbundet med patologisk okulær angiogenese og netthinneødem. Brolocizumab bindes med høy affinitet til VEGF-A-isoformer (f, eks, VEGF₁₁₀, VEGF₁₂₁ og VEGF₁₆₅) og hindrer derved binding av VEGF-A til reseptorene VEGFR-1 og VEGFR-2. Ved å hemme VEGF-A-binding undertrykker brolocizumab proliferasjonen av endotelceller og reduserer derved patologisk neovaskularisering og vaskulær permeabilitet.
- Dosering
Anbefalt dosering er 6 mg brolocizumab (0,05 ml oppløsning) administrert ved intravitreal injeksjon hver 4. uke (månedlig) for de første 3 dosene. Legen kan deretter fastsett individuelle behandlingsintervaller basert på sykdomsaktivitet («treat-and-extend» doseringsregime), som blir vurdert på bakgrunn av synsskarphet og/eller anatomiske parametere. Det anbefales å gjøre en vurdering av sykdomsaktivitet 16 uker (4 måneder) etter behandlingsstart. Hos pasienter uten sykdomsaktivitet bør behandling hver 12. uke (3. måned) vurderes. Hos pasienter med sykdomsaktivitet bør behandling hver 8. uke (2. måned) vurderes. Legen kan videre fastsett individuelle behandlingsintervaller på bakgrunn av sykdomsaktivitet. Dersom resultater fra undersøkelser på syn og anatomi viser at pasienten ikke har nytte av fortsatt behandling, skal brolocizumab seponeres.
- Bivirkninger
De hyppigst rapporterte bivirkningene er nedsatt synsskarphet (7,3%), katarakt (7,0%), konjunktival blødning (6,3%) og flytere i glasslegemet (5,1%). De mest alvorlige bivirkningene er blindhet (0,8%), endoftalmitt (0,7%), retinal arterieokklusjon (0,8%) og netthinneløsning (0,7%).

For utfyllende informasjon om behandling og sikkerhetsprofil, henvises det til preparatomtalen (5).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Våt AMD behandles med intravitreale injeksjoner med vascular endothelial growth factor (VEGF)-hemmer, dvs. monoklonale antistoff mot alle VEGF-A isoformer. I Norge tilbys injeksjoner med VEGF-hemmere for våt AMD ved alle landets øyeavdelinger samt private klinikker med RHF-avtale. Prosedyrene varierer noe fra sted til sted da det ikke finnes nasjonale faglige retningslinjer for diagnostisering, forebygging og behandling av våt AMD. Individualisert, pro-aktiv behandling, «treat-and-extend», er i dag den mest brukte behandlingsstrategien. Det finnes 4 kommersielt tilgjengelige VEGF-hemmere i Norge –

bevacizumab («off label»), ranizumab, aflibercept og brolocizumab. Ingen store, randomiserte multiserestudier (CATT, IVAN, LUCAS, VIEW) har vist forskjeller i effekt eller sikkerhet mellom bevacizumab/ranibizumab/aflibercept, men det er vist forskjeller i virketid og anatomiske resultater. Grunnet betydelig lavere pris bør bevacizumab vurderes som førstevalg, etter informert samtykke fra pasienten. Ved utilfredsstillende respons på bevacizumab bør skifte av VEGF-hemmer vurderes (2).

Plassering av brolocizumab i behandlingstilbudet

Det foreligger på det nåværende tidspunkt ingen anbudsordning for innkjøp av legemidler til behandling av våt AMD. Hvert helseforetak avgjør selv hvilke behandlinger de ønsker å kjøpe inn. Til tross for en høyere insidens av intraokulær betennelse blant pasienter i intervensjonsarmen i både HAWK og HARRIER og spontane bivirkningsmeldinger fra USA om alvorlige bivirkninger, mener Legemiddelverket at det er stadfestet at effekt av brolocizumab ikke er dårligere enn aflibercept. Kliniker fremhever at det gjenstår noe usikkerhet rundt sikkerhetsprofilen for brolocizumab, men at en eventuell innføring av metoden ved norske sykehus vil først og fremst fortrenge bruken av aflibercept.

1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over og innspill fra kliniker mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er aflibercept.

1.4.4 Behandling med aflibercept

- Indikasjon

Aflibercept er indisert til behandling av

- neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD)
- nedsatt syn som følge av makulaødem sekundært til retinal veneokklusjon (grenvene RVO eller sentralvene RVO)
- nedsatt syn som følge av diabetisk makulaødem (DME)
- nedsatt syn som følge av myopisk koroidal neovaskularisering (myopisk CNV)

- Virkningsmekanisme

Aflibercept er et rekombinant fusjonsprotein som består av deler av ekstracellulære domener av human VEGF-reseptor 1 og 2, koblet til Fc-delen av humant IgG1. Aflibercept virker som en løselig «lokke»-reseptor som binder VEGF-A og placentale vekstfaktor (PIGF) med høyere affinitet enn deres naturlige reseptorer, og kan dermed hemme bindingen og aktiveringen av disse beslektede VEGF-reseptorene. VEGF-A og PIGF tilhører VEGF-familien av angiogene faktorer som kan virke som potente mitogene, kjemotaktiske og vaskulære permeabilitetsfaktorer for endotelceller. VEGF virker via to tyrosinkinasereseptorer, VEGFR-1 og VEGFR-2, som finnes på overflaten av endotelceller. PIGF bindes kun til VEGFR-1, som også finnes på overflaten av leukocytter. For høy aktivering av disse reseptorene av VEGF-A kan føre til patologisk neovaskularisering og for høy vaskulær permeabilitet. PIGF kan synergere med VEGF-A i disse prosessene, og er også kjent for å fremme leukocytinfiltrering og vaskulær inflammasjon.

- Dosering

Den anbefalte dosen er 2 mg aflibercept, som tilsvarer 50 µL. Behandling med aflibercept initieres med én injeksjon per måned i tre påfølgende måneder, deretter forlenges injeksjonsintervallet til

to måneder. Legen vil gjøre en vurdering av syn og/eller anatomi og på bakgrunn av dette bestemme om injeksjonsintervallet på to måneder skal opprettholdes eller utvides ytterligere med trinn på 2 eller 4 uker for å opprettholde stabile resultater på syn og/eller anatomi («treat-and-extend» doseringsregime). Dersom syn og/eller anatomi forverres bør injeksjonsintervallet forkortes deretter. Injeksjonsintervallet skal ikke være kortere enn 2 måneder, etter initieringsfasen, i de 12 første månedene av behandlingen. Det kreves ikke oppfølging mellom injeksjonene. Legen skal vurdere behovet for hyppigere kontroller enn planlagte legetimer for injeksjonene. Kliniker og sykehusapotek bekrefter at aflibercept splittes i 2-3 doser under strenge sterile forhold på sykehusapoteket og at disse leveres i ferdigfylte sprøyter til øyeavdelingen.

- *Bivirkninger*

De hyppigste observerte bivirkningene (hos minst 5 % av pasientene) var konjunktival blødning (25 %), nedsatt synsskarphet (11 %), øyesmerter (10 %), katarakt (8 %), økt intraokulært trykk (8 %), glasslegemløsning (7 %) og flytende flekker i synsfeltet (7 %).

For utfyllende informasjon om behandling og sikkerhetsprofil, henvises det til preparatomtalen (6).

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Brolucizumab fikk innvilget markedsføringstillatelse (MT) i EMA februar 2020. Hovedgrunnlaget for innvilgelse av MT var to dobbeltblindete, randomiserte, kontrollerte, multisenter fase III non-inferiority studier: HAWK og HARRIER (7), hvor effekt og sikkerhet av brolucizumab ble sammenlignet med aflibercept hos pasienter med våt AMD som ikke har mottatt anti-VEGF behandling tidligere. Novartis har sendt inn dokumentasjon fra disse studiene, samt en dobbeltblindet, randomisert, multisenter fase II studie: OSPRAY (8), og en prospektiv, randomisert, kontrollert, multisenter fase I/II studie: SEE (9). OSPRAY sammenlignet effekt og sikkerhet av brolucizumab med aflibercept hos pasienter med våt AMD, mens SEE sammenlignet effekt og sikkerhet av ulike doser med brolucizumab med ranibizumab hos pasienter med våt AMD. Legemiddelverket anser HAWK og HARRIER som de mest relevante studiene for denne metodevurderingen. De andre studiene (OSPRAY og SEE) vil ikke bli omtalt ytterligere.

Novartis har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser for å identifisere nylig publiserte epidemiologiske og kliniske studier som inneholder epidemiologiske data, informasjon om sykdomsforløp, og effekt og sikkerhet av behandlinger mot våt AMD. Legemiddelverket mener at HAWK og HARRIER er tilstrekkelig dokumentasjonsgrunnlag for denne metodevurderingen. Legemiddelverket har ikke validert og vurdert innsendte systematiske litteratursøk.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen (Tabell 1).

Tabell 1: Oversikt over relevante, innsendte studie.

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/ kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål	Bivirkninger (≥ 5 % uavhengig av behandling)
HAWK (7) NCT02307682 (N = 1 082)	Voksne pasienter ≥ 50 år med våt AMD som ikke har mottatt behandling med anti-VEGF tidligere.	Intravitreale injeksjoner med 3 mg brolocizumab (N = 360) eller 6 mg brolocizumab (N = 361) hver måned de 3 første månedene, deretter vedlikeholdsbehandling enten hver 8. uke eller hver 12. uke.	Intravitreale injeksjoner med 2 mg aflibercept (N = 361) hver måned de første 3 månedene, deretter vedlikeholdsbehandling hver 8. uke.	Gjennomsnittlig endring i BCVA fra baseline til uke 48.	Gjennomsnittlig endring i BCVA fra baseline til tidsperioden fra uke 36 til uke 48. Andel pasienter i brolocizumab-armen på vedlikeholdsbehandling hver 12. uke til uke 48. Endring i BCVA fra baseline til uke 96.	Konjunktival blødning, nedsatt synsskarphet, flytere i glasslegemet, retinal blødning, katarakt, glasslegemeløsning, tørre øyne og øyesmerter.
HARRIER (7) NCT02434328 (N = 743)	Voksne pasienter ≥ 50 år med våt AMD som ikke har mottatt behandling med anti-VEGF tidligere.	Intravitreale injeksjoner med 6 mg brolocizumab (N = 372) hver måned de 3 første månedene, deretter vedlikeholdsbehandling enten hver 8. uke eller hver 12. uke.	Intravitreale injeksjoner med 2 mg aflibercept (N = 371) hver måned de første 3 månedene, deretter vedlikeholdsbehandling hver 8. uke.	Gjennomsnittlig endring i BCVA fra baseline til uke 48.	Gjennomsnittlig endring i BCVA fra baseline til tidsperioden fra uke 36 til uke 48. Andel pasienter i brolocizumab-armen på vedlikeholdsbehandling hver 12. uke til uke 48. Endring i BCVA fra baseline til uke 96.	Konjunktival blødning, nedsatt synsskarphet, flytere i glasslegemet, retinal blødning, katarakt, glasslegemeløsning, tørre øyne og øyesmerter.

AMD = aldersrelatert makuladegenerasjon, N = antall pasienter, BCVA = best-korrigert synsskarphet

Studier som pågår

Novartis opplyser om følgende pågående og fremtidige studier av brolucizumab hos pasienter med våt AMD med vedvarende netthinnevæske og som er aktuelle for behandling med anti-VEGF (Tabell 2).

Tabell 2: Pågående og fremtidige studier av brolucizumab.

Study name and clinical trials.gov identifier	Objective	Study design	Treatment arms	Participants (N)	Study duration	Status
MERLIN NCT03710564	To compare safety and efficacy of brolucizumab 6 mg dosed every 4 weeks to aflibercept 2 mg dosed every 4 weeks in those nAMD patients with retinal fluid despite frequent anti-Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) injections.	Phase III, multicenter, RCT	Brolucizumab 6 mg/50 µL: 12 x q4w Aflibercept 2 mg/50 µL: 12 x q4w	nAMD* (500**)	52 weeks	Ongoing
TALON NCT04005352	To assess the Efficacy and Safety of Brolucizumab 6mg Compared to Aflibercept 2 mg in a Treat-to-control Regimen	Phase IIIb, multicenter, RCT	Brolucizumab 6 mg: 3 x q4w, 1 x q8w, treat-to-control treatment from W16 to W60/62 Aflibercept 2 mg: 3 x q4w, 1 x q8w, treat-to-control treatment from W16 to W60/62	nAMD* (692**)	64 weeks	Not yet recruiting

*Anti-VEGF therapy-treated nAMD patients with persistent retinal fluid

**Estimated enrollment

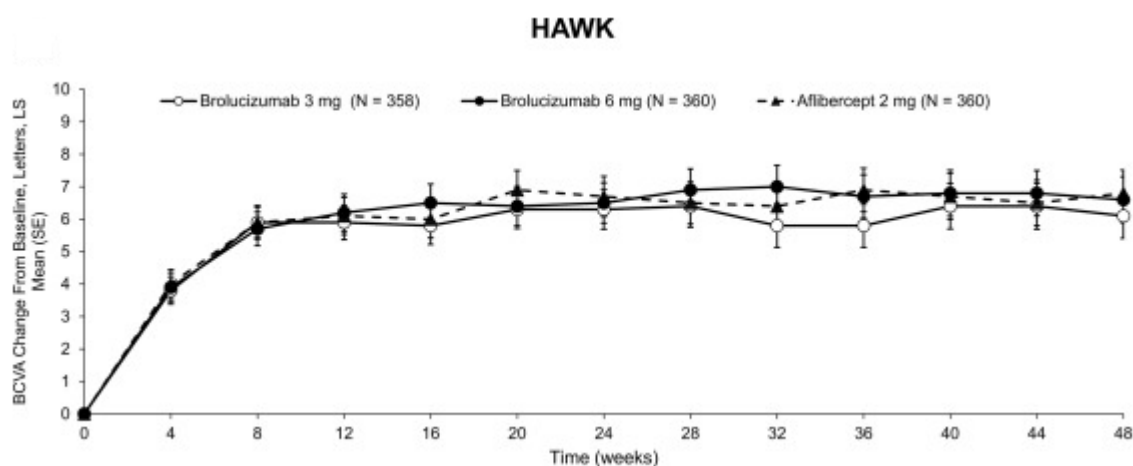
Innsendt klinisk dokumentasjon

HAWK

HAWK var en 96 ukers dobbeltblindet, randomisert, kontrollert, multisenter, trearmet fase III non-inferiority studie, hvor månedlige intravitreale injeksjoner med 3 mg eller 6 mg brolucizumab de første tre månedene etterfulgt av vedlikeholdsbehandling enten hver 8. uke eller hver 12. uke ble sammenlignet med månedlige intravitreale injeksjoner med 2 mg aflibercept de første 3 månedene etterfulgt av vedlikeholdsbehandling hver 8. uke. Studien inkluderte pasienter med våt AMD \geq 50 år som ikke hadde mottatt behandling med anti-VEGF tidligere. Formålet med studien var å undersøke likeverdighet (non-inferiority) mellom brolucizumab og aflibercept hos pasienter med våt AMD.

Det primære utfallsmålet i studien var gjennomsnittlig endring i BCVA fra baseline til uke 48 (Figur 1). Studien nådde sitt primære utfallsmål innenfor den forhåndsdefinerte non-inferiority marginen på fire

bokstaver sammenlignet med aflibercept. Gjennomsnittlig endring i BCVA fra baseline til uke 48 var 6,1 bokstaver (95 % konfidensintervall (KI): 4,8– 7,5) i brolocizumab 3 mg armen, 6,6 bokstaver (95 % KI: 5,2 – 8,0) i brolocizumab 6 mg armen og 6,8 bokstaver (95 % KI: 5,4 – 8,2) i aflibercept 2 mg armen ($p < 0,0001$ for non-inferiority margin på fire bokstaver).



Figur 1: Gjennomsnittlig endring i BCVA fra baseline til uke 48 i HAWK. (7)

Sekundært utfallsmål i studien var blant annet gjennomsnittlig endring i BCVA fra baseline til tidsperioden fra uke 36 til uke 48 og fra baseline til uke 96. Studien nådde også dette sekundære utfallsmålet.

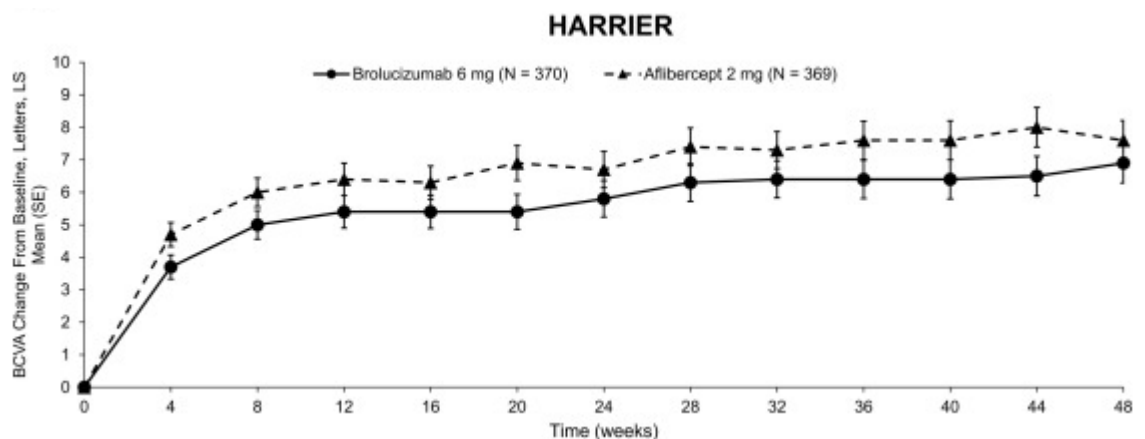
Gjennomsnittlig endring i BCVA fra baseline til tidsperioden fra uke 36 til uke 48 var 6,2 bokstaver (95 % KI: 4,9 – 7,5) i brolocizumab 3 mg armen, 6,7 bokstaver (95 % KI: 5,4 – 8,0) i brolocizumab 6 mg armen og 6,7 bokstaver (95 % KI: 5,4 – 8,1) i aflibercept 2 mg armen.

HARRIER

HARRIER var en 96 ukers dobbeltblindet, randomisert, kontrollert, multisenter, toarmet fase III non-inferiority studie, hvor månedlige intravitreale injeksjoner med 6 mg brolocizumab de første tre månedene etterfulgt av vedlikeholdsbehandling enten hver 8. uke eller hver 12. uke ble sammenlignet med månedlige intravitreale injeksjoner med 2 mg aflibercept de første 3 månedene etterfulgt av vedlikeholdsbehandling hver 8. uke. Studien inkluderte våt AMD pasienter ≥ 50 år med koroidal neovaskularisering og som ikke hadde mottatt behandling med anti-VEGF tidligere. Formålet med studien var å demonstrere likeverdighet (non-inferiority) mellom brolocizumab og aflibercept hos pasienter med våt AMD.

Det primære utfallsmålet i studien var gjennomsnittlig endring i BCVA fra baseline til uke 48 (Figur 2).

Denne studien nådde også sitt primære utfallsmål innenfor den forhåndsdefinerte non-inferiority marginen på fire bokstaver sammenlignet med aflibercept. Gjennomsnittlig endring i BCVA fra baseline til uke 48 var 6,9 bokstaver (95 % KI: 5,7 – 8,1) i brolocizumab 6 mg armen og 7,6 bokstaver (95 % KI: 6,4 – 8,8) i aflibercept 2 mg armen ($p = 0,0001$ for non-inferiority margin på 4 bokstaver).



Figur 2: Gjennomsnittlig endring i BCVA fra baseline til uke 48 i HARRIER. (7)

Sekundært utfallsmål i studien var blant annet gjennomsnittlig endring i BCVA fra baseline til tidsperioden fra uke 36 til uke 48. Studien nådde også dette sekundære utfallsmålet. Gjennomsnittlig endring i BCVA fra baseline til tidsperioden fra uke 36 til uke 48 var 6,6 bokstaver (95 % KI: 5,4 – 7,7) i brolucizumab 6 mg armen og 7,7 bokstaver (95 % KI: 6,6 – 8,9) i aflibercept 2 mg armen.

Bivirkninger

Både i HAWK og HARRIER ble det observert at sikkerhetsprofilen til brolucizumab generelt samsvarte med den kjente bivirkningsprofilen til aflibercept, med unntak av en noe høyere insidens av intraokulær betennelse blant pasientene i intervensjonsarmen. I HAWK-studien opplevde 4,7% (17 pasienter) i brolucizumab 3 mg armen og 5,8% (21 pasienter) i brolucizumab 6 mg armen intraokulær betennelse sammenlignet med 0,6% (2 pasienter) i aflibercept 2 mg armen. I HARRIER-studien opplevde 3,0% (11 pasienter) i brolucizumab 6 mg armen intraokulær betennelse sammenlignet med 1,4% (5 pasienter) i aflibercept 2 mg armen. Majoriteten av tilfellene ble klassifisert som enten milde eller moderate (HAWK: 96,2%; HARRIER: 86,7%) og ble behandlet uten følgetilstander (HAWK: 80,8%; HARRIER: 86,7%). Ingen uventede bivirkninger ble observert.

Novartis har i tillegg levert ny sikkerhetsinformasjon underveis i metodevurderingen basert på spontane bivirkningsmeldinger fra USA mottatt til og med 20. mars 2020 om tilfeller av retinal vaskulitt (22 tilfeller), retinal arterieokklusjon (18 tilfeller) og alvorlig synstap (24 tilfeller). På dette tidspunktet var det blitt administrert ca. 68 500 intravitreale injeksjoner med brolucizumab etter at markedsføringstillatelse ble godkjent. Novartis har samlet inn data relatert til bivirkningsmeldingene og etablert en ekstern sikkerhetskomité som har gjennomgått tilgjengelige radiografiske og kliniske data. På bakgrunn av den medisinske vurderingsrapporten har Novartis konkludert at det ikke er nødvendig å trekke tilbake markedsføringstillatelsen da nytte/risiko-profilen fremdeles er positiv, men opplyser at det vil komme endringer i preparatomtalens sikkerhetsinformasjon.

Oppsummering av effekt og sikkerhet

Ettersom MT for brolocizumab er godkjent hovedsakelig på bakgrunn av to non-inferiority studier mot aflibercept, mener Legemiddelverket det allerede er stadfestet at effekten av brolocizumab ikke er dårligere enn aflibercept. For utfyllende informasjon om det kliniske dokumentasjonsgrunnlaget for behandling med brolocizumab henvises det til den offentlige utrednings rapporten fra EMA (10). Med unntak av høyere insidens av intraokulær betennelse blant pasienter på brolocizumab i både HAWK og HARRIER, samt spontant rapporterte tilfeller av retinal vaskulitt og retinal arterieokklusjon som kan føre til alvorlig synstap/blindhet, anser Legemiddelverket at sikkerhetsprofilen til brolocizumab generelt samsvarer med sikkerhetsprofilen til aflibercept.

Legemiddelverket bemerker også at begge legemidlene har et doseringsregime som til en viss grad er basert på at behandelende lege gjør individuelle vurderinger av effekt, for deretter å fastsette individuelle behandlingsintervaller basert på sykdomsaktivitet («treat-and-extend» doseringsregime) se kapittel 1.4. Dette gir mulighet for at eventuelle variasjoner i effekt mellom de to legemidlene kan utjevnes ved individuelt tilpassede administrasjonsintervaller.

3 KOSTNADER

Novartis har levert en kostnadsminimeringsanalyse som sammenligner antatt ressursbruk ved behandling med brolocizumab med aflibercept hos voksne pasienter med våt AMD ≥ 50 år som ikke har mottatt anti-VEGF behandling tidligere. Analysen er basert på samlede data fra HAWK og HARRIER. I henhold til gjeldende bestilling i Bestillerforum 21.10.2019 har Legemiddelverket ikke validert eller godtatt innsendt helseøkonomiske modell eller inputdata som er brukt i innsendt modell. Modellen og inputdata kan derfor ikke refereres til i fremtidige utredninger som valid frem til dette er gjort.

Novartis har også levert en budsjettkonsekvensanalyse. Til forskjell fra den innsendte helseøkonomiske analysen, er budsjettkonsekvensanalysen basert på data fra en nettverksmetaanalyse (NMA). I henhold til gjeldende bestilling i Bestillerforum 21.10.2019 har Legemiddelverket ikke validert eller godtatt innsendt budsjettkonsekvensanalyse. Det er ikke beregnet budsjettkonsekvenser i denne metodevurderingen ettersom LIS har planer om å opprette en egen anbudsordning for innkjøp av legemidler til behandling av våt AMD.

En oppsummering av behandlingskostnader og budsjettkonsekvenser ved bruk av brolocizumab til behandling av pasienter med våt AMD vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp, Divisjon legemidler.

Statens legemiddelverk, 31-08-2020

Elisabeth Bryn
Enhetsleder

Saksutredere
Carlos Vidal

REFERANSER

1. Statens Legemiddelverk. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler. 2018.
2. Norsk oftalmologisk forening. Nasjonal Kvalitetshåndbok for Oftalmologi 2016 [Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/oftalmologi/retina/aldersrelatert-makuladegenerasjon-amd>].
3. Augood CA, Vingerling JR, de Jong PT, Chakravarthy U, Seland J, Soubrane G, et al. Prevalence of age-related maculopathy in older Europeans: the European Eye Study (EUREYE). *Arch Ophthalmol*. 2006;124(4):529-35.
4. Erke MG, Bertelsen G, Peto T, Sjolie AK, Lindekleiv H, Njolstad I. Prevalence of age-related macular degeneration in elderly Caucasians: the Tromso Eye Study. *Ophthalmology*. 2012;119(9):1737-43.
5. Statens legemiddelverk. Preparatomtale - Beovu 2020 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/beovu-epar-product-information_no.pdf].
6. Statens legemiddelverk. Preparatomtale - Eylea. 2012.
7. Dugel PU, Koh A, Ogura Y, Jaffe GJ, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, et al. HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2020;127(1):72-84.
8. Dugel PU, Jaffe GJ, Sallstig P, Warburton J, Weichselberger A, Wieland M, et al. Brolucizumab Versus Aflibercept in Participants with Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Trial. *Ophthalmology*. 2017;124(9):1296-304.
9. Holz FG, Dugel PU, Weissgerber G, Hamilton R, Silva R, Bandello F, et al. Single-Chain Antibody Fragment VEGF Inhibitor RTH258 for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Controlled Study. *Ophthalmology*. 2016;123(5):1080-9.
10. European Medicines Agency. European Public Assessment Report - Beovu. 2019.