

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

**Brolucizumab (Neues Anwendungsgebiet: diabetisches
Makulaödem)**

Vom 20. Oktober 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Oktober 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 6. Oktober 2022 (BAnz AT 11.11.2022 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Brolucizumab gemäß dem Beschluss vom 3. September 2020 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Brolucizumab

Beschluss vom: 20. Oktober 2022
 In Kraft getreten am: 20. Oktober 2022
 BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 28. März 2022):

Beovu wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Oktober 2022):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ranibizumab oder Aflibercept

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Brolucizumab gegenüber Aflibercept:

Zusatznutzen ist nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ)

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit		

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-50), sofern nicht anders indiziert.

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
 ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
 n. b.: nicht bewertbar

Studie KESTREL: RCT Brolucizumab vs. Aflibercept (Daten zu Woche 52)

Studie KITE: RCT Brolucizumab vs. Aflibercept (Daten zu Woche 52)

sowie die Metaanalyse der beiden Studien

Mortalität

Endpunkt Studie	Brolucizumab		Aflibercept		Brolucizumab vs. Aflibercept
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Gesamtmortalität					
KESTREL	189	5 (2,6)	187	2 (1,1)	2,47 [0,49; 12,59]; 0,275
KITE	179	3 (1,7)	181	2 (1,1)	1,52 [0,26; 8,97]; 0,646
Gesamt ^a					2,00 [0,61; 6,58]; 0,255

Morbidität

Endpunkt/Skala Studie	Brolucizumab		Aflibercept		Brolucizumab vs. Aflibercept
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
BCVA (Verbesserung um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben^b)					
KESTREL	189	99 (52,4)	187	107 (57,2)	0,92 [0,76; 1,10]; 0,347
KITE	179	110 (61,5)	181	106 (58,6)	1,05 [0,89; 1,24]; 0,576
Gesamt ^a					0,98 [0,87; 1,11]; 0,771
BCVA (Verbesserung um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben^b)					
KESTREL	189	70 (37,0)	187	74 (39,6)	0,94 [0,72; 1,21]; 0,613
KITE	179	83 (46,4)	181	68 (37,6)	1,23 [0,97; 1,58]; 0,092
Gesamt ^a					1,08 [0,90; 1,29]; 0,405

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt/Skala Studie	Brolucizumab		Aflibercept		Brolucizumab vs. Aflibercept
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
NEI VFQ-25^c Summenscore (Verbesserung um ≥ 15 Punkte^d)					
KESTREL	188	46 (24,5)	187	43 (23,0)	1,06 [0,74; 1,53]; 0,737
KITE	178	37 (20,8)	181	33 (18,2)	1,14 [0,75; 1,74]; 0,542
Gesamt ^a					1,10 [0,83; 1,44]; 0,510

Nebenwirkungen^e

Endpunkt Studie	Brolucizumab		Aflibercept		Brolucizumab vs. Aflibercept
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
UE (ergänzend)					
KESTREL	189	155 (82,0)	187	148 (79,1)	---
KITE	179	136 (76,0)	181	146 (80,7)	---
SUE					
KESTREL	189	37 (19,6)	187	43 (23,0)	0,85 [0,58; 1,26]; 0,419
KITE	179	34 (19,0)	181	40 (22,1)	0,86 [0,57; 1,29]; 0,467
Gesamt ^a					0,86 [0,65; 1,13]; 0,277
Abbruch wegen UE					
KESTREL	189	4 (2,1)	187	7 (3,7)	0,57 [0,17; 1,90]; 0,356
KITE	179	10 (5,6)	181	8 (4,4)	1,26 [0,51; 3,13]; 0,612
Gesamt ^a					0,94 [0,46; 1,91]; 0,856
intraokulare Entzündung^{f, g} (UE)					
KESTREL	189	7 (3,7)	187	1 (0,5)	6,93 [0,86; 55,74]; 0,069
KITE	179	4 (2,2)	181	3 (1,7)	1,35 [0,31; 5,94]; 0,693
Gesamt ^a					2,75 [0,88; 8,60]; 0,081
intraokulare Entzündung^{f, h} (SUE)					
KESTREL	189	0 (0,0)	187	0 (0,0)	n. e.
KITE	179	1 (0,6)	181	1 (0,6)	1,01 [0,06; 16,04]; 0,994
Gesamt ^a					1,01 [0,06; 16,04]; 0,994

- a. eigene Berechnung des IQWiG, Metaanalyse mit Modell mit festem Effekt nach Mantel-Haenszel; Test auf Homogenität basierend auf dem Effektmaß RR
- b. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme der BCVA um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben (bzw. ≥ 15 ETDRS-Buchstaben) im Vergleich zum Studienbeginn zu Woche 52 bei einer Skalenspannweite von 0 bis 100. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik.
- c. Zu den Subskalen legt der pU nur stetige Auswertungen vor. Bei diesen zeigt sich ebenfalls jeweils kein statistisch signifikanter und relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.
- d. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme des NEI VFQ-25 Summenscores um ≥ 15 Punkte (≥ 15 % der Skalenspannweite) im Vergleich zum Studienbeginn zu Woche 52 bei einer Skalenspannweite von 0 bis 100. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.
- e. enthält Ereignisse der Grunderkrankung (PT Diabetisches Retinaödem); Auswertung dennoch für die Nutzenbewertung geeignet, da dieses Ereignis nur vereinzelt auftrat
- f. erhoben über präspezifizierte PT-Liste des pU
- g. In der Studie KESTREL sind die PTs Iritis, Uveitis, Augenentzündung und retinale Vasculitis aufgetreten, in der Studie KITE die PTs Iridozyklitis, Uveitis und Vorderkammerflackern.
- h. In der Studie KESTREL sind keine Ereignisse aufgetreten, in der Studie KITE ist der PT Uveitis aufgetreten.

BCVA: bestkorrigierte Sehschärfe; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NEI: National Eye Institute; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VFQ-25: Function Questionnaire-25

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ)

ca. 190 000 – 241 000 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Beovu (Wirkstoff: Brolucizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 16. August 2022):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/beovu-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Brolucizumab darf nur durch in der Therapie mit diabetischem Makulaödem erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient (für ein Auge)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Brolucizumab	1. Jahr: 6 125,76 € – 7 146,72 €
	Folgejahre: 4 390,13 € – 6 636,24 €
Intravitreale Injektion	1. Jahr: 545,52 € – 1 327,27 €
	Folgejahre: 390,96 € – 1 232,47 €
Postoperative Behandlung	1. Jahr: 112,86 € – 183,75 €
	Folgejahre: 80,88 € – 170,63 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	nicht quantifizierbar ²
Gesamt	1. Jahr: 6 784,14 € – 8 657,74 €
	Folgejahre: 4 861,97 € – 8 039,33 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Aflibercept	1. Jahr: 8 298,96 €
	Folgejahre: 0 € - 6 224,22 €
Intravitreale Injektion	1. Jahr: 727,36 € – 1 516,88 €
	Folgejahre: 0 € – 1 137,66 €
Postoperative Behandlung	1. Jahr: 150,48 € – 210,00 €
	Folgejahre: 0 € – 157,50 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	nicht quantifizierbar ^{Fehler! Textmarke nicht definiert.}
Gesamt	1. Jahr: 9 176,80 € – 10 025,84 €
	Folgejahre: 0 € – 7 519,38 €
Ranibizumab	1. Jahr: 7 153,02 € – 14 306,04 €
	Folgejahre: 0 € – 14 306,04 €
Intravitreale Injektion	1. Jahr: 545,52 € – 2 275,32 €
	Folgejahre: 0 € – 2 275,32 €

² Aufgrund der individuellen Festlegung der Art und Häufigkeit der Kontrolluntersuchungen durch den behandelnden Arzt / die behandelnde Ärztin können die entstehenden Kosten für alle Therapieoptionen nicht quantifiziert werden.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient (für ein Auge)
Postoperative Behandlung	1. Jahr: 112,86 € – 315,00 €
	Folgejahre: 0 € – 315,00 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	nicht quantifizierbar ^{Fehler! Textmarke nicht definiert.}
Gesamt	1. Jahr: 7 811,40 € – 16 896,36 €
	Folgejahre: 0 € – 16 896,36 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2022)

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 20. Oktober 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. Oktober 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken