

Tragende Gründe

zum 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

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Brolucizumab (Beovu) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	5
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	8
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	9
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	9
2.4	Therapiekosten	10
3.	Bürokratiekostenermittlung	15
4.	Verfahrensablauf	15

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Brolucizumab (Beovu) wurde am 15. März 2020 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Steuer (Lauer-Steuer) gelistet.

Am 28. März 2022 hat Brolucizumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 25. April 2022, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Brolucizumab mit dem neuen Anwendungsgebiet (diabetisches Makulaödem) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. August 2022 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Brolucizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Brolucizumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Brolucizumab (Beovu) gemäß Fachinformation

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20.10.2022):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Brolucizumab:

Aflibercept oder Ranibizumab

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt zur Behandlung der Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ eine Zulassung für Ranibizumab, Aflibercept, Dexamethason und Fluocinolon vor.
- zu 2. Folgende nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen stehen im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Verfügung: bei einer zusätzlich vorliegenden vitreomakulären Traktion besteht die Möglichkeit einer Vitrektomie.
- zu 3. Es liegt ein Beschluss des G-BA vom 14. September 2014 für Aflibercept in dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

In der Gesamtschau lässt sich aus der aggregierten Evidenz entsprechend der Leitlinienempfehlungen in der hier angestrebten Behandlungssituation eine Empfehlung für eine Therapie mit einem VEGF-Inhibitor ableiten, ohne dass bis dato eine klare Überlegenheit eines bestimmten in Deutschland verfügbaren VEGF-Inhibitors gezeigt werden konnte. Im relevanten Anwendungsgebiet sind als VEGF-Inhibitoren Ranibizumab und Aflibercept zugelassen.

Es wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ eine Beteiligung der Fovea aufweisen. Es wird zudem vorausgesetzt, dass ein klinisch signifikantes Makulaödem nach ETDRS-Kriterien vorliegt.

Der Stellenwert nicht-medikamentöser Maßnahmen wird vor dem Hintergrund der aggregierten Evidenz gegenüber den VEGF-Inhibitoren zur Behandlung der Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ als geringer angesehen. Gleiches gilt für einen

möglichen Einsatz zugelassener, intravitreal applizierter Steroid-Implantate mit Dexamethason oder Fluocinolon; letztere sind zudem auch nicht für die Erstlinienbehandlung eines DMÖ zugelassen.

In der Gesamtschau erachtet der G-BA es demnach als sachgerecht für die Behandlung Erwachsener mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ die VEGF-Inhibitoren Aflibercept oder Ranibizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen. Die genannten Optionen Aflibercept und Ranibizumab werden hierbei als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien angesehen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Brolucizumab wie folgt bewertet:

Für Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ ist der Zusatznutzen von Brolucizumab gegenüber Aflibercept nicht belegt.

Begründung:

Basis der Nutzenbewertung sind die beiden doppelblinden, randomisierten, aktiv-kontrollierten Studien KESTREL und KITE sowie die Metaanalyse beider Studien zu Woche 52.

Bei den Studien KESTREL und KITE handelt es sich um randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studien zum Vergleich von Brolucizumab gegenüber Aflibercept. Eingeschlossen wurden in die beiden Studien Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2 ($HbA_{1c} \leq 10\%$ bei Screening) und Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ unter Beteiligung der Fovea. Im Detail wiesen in der Studie KITE 11 % / 4 % (Brolucizumab-/ Aflibercept-Arm) und in der Studie KESTREL entsprechend 6 % / 3 % der Patientinnen und Patienten einen Diabetes mellitus Typ 1 auf. Patientinnen und Patienten mit einer aktiven proliferativen diabetischen Retinopathie (PDR) wurden in beide Studien nicht eingeschlossen. Darüber hinaus wurden keine Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die bereits eine Vorbehandlung mit VEGF-Inhibitoren erhalten hatten. Es wurde jeweils ein Auge als Studienaughäute ausgewählt. Die bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA) des Studienaughäutes unter Verwendung von Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)-Sehtafeln musste zwischen 78 und 23 ETDRS-Buchstaben bei einem Abstand von 4 Metern liegen. Sofern beide Augenhäute geeignet waren, wurde – sofern medizinische oder lokale ethische Gründe dem nicht entgegenstanden – das Auge mit dem schlechteren Visus als Studienaughäute ausgewählt.

In die Studie KITE wurden insgesamt 366 Patientinnen und Patienten randomisiert einer 96-wöchigen Behandlung mit Brolucizumab 6 mg (N = 179) oder mit Aflibercept (N = 181) zugeteilt. In die Studie KESTREL wurden insgesamt 566 Patientinnen und Patienten randomisiert 3 Behandlungsarmen zugewiesen. Die Patienten erhielten entweder Brolucizumab 6 mg (N = 189) (Arm A) oder Brolucizumab 3 mg (N = 190) (Arm B) oder Aflibercept (N = 181) für je 96 Wochen. Der Brolucizumab-Arm mit einer Dosierung von 3 mg

ist für die vorliegende Bewertung nicht relevant, da die Dosierung nicht entsprechend der Fachinformation erfolgte. Primärer Endpunkt beider Studien war die Veränderung der BCVA zu Woche 52 gegenüber Baseline (Interimsanalyse). Weitere patientenrelevante Endpunkte waren die Gesamtmortalität, funktionelle Endpunkte zur Sehschärfe, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen.

Das Design beider Studien umfasste eine je bis zu 2-wöchige Screening-Phase vor Randomisierung, der sich eine 96-wöchige verblindete Behandlungsphase anschloss, gefolgt von einer Nachbeobachtungsphase von 4 Wochen.

Im 6 mg-Interventionsarm der Studie KESTREL erhielten die Patientinnen und Patienten Brolucizumab über den gesamten Studienverlauf entsprechend der Fachinformation. Zunächst erfolgte fünfmal eine Injektion alle 6 Wochen, gefolgt ab Woche 32 bzw. 36 von einer Erhaltungsphase mit einer weiteren Verabreichung alle 8 bzw. 12 Wochen. Das Intervall von 12 Wochen wurde ab Woche 36 gewählt, falls die Prüffärztin bzw. der Prüfarzt in Woche 32 (basierend auf Sehschärfe und retinalen, anatomischen Parametern) keine Krankheitsaktivität festgestellt hat; andernfalls erfolgten ab Woche 32 Injektionen alle 8 Wochen. Bei Krankheitsaktivität in Woche 36, 48, 60, 72 oder 84 wurde das Behandlungsintervall auf 8 Wochen reduziert. Im Aflibercept-Arm wurde zunächst fünfmal alle 4 Wochen eine Injektion verabreicht, während in der sich anschließenden Erhaltungsphase auf eine intravitreale Gabe alle 8 Wochen umgestellt wurde.

In der Studie KITE erfolgte analog zur KESTREL-Studie zunächst fünfmal eine Injektion alle 6 Wochen, gefolgt ab Woche 32 bzw. 36 von einer Erhaltungsphase mit einer weiteren Verabreichung alle 8 bzw. 12 Wochen (s. Beschreibung oben zur Studie KESTREL). Darüber hinaus war in der KITE-Studie im Brolucizumab-Arm zu Woche 72 eine optionale einmalige Verlängerung des Behandlungsintervalls um 4 Wochen möglich. Im Aflibercept-Arm erfolgte die intravitreale Verabreichung analog zur Studie KESTREL nach einem festen Dosierungsschema.

Gemäß Fachinformation von Aflibercept kann das Behandlungsintervall nach dem ersten Jahr basierend auf dem funktionellen und/oder morphologischen Befund entsprechend einem „*Treat and Extend*“-Dosierungsschema verlängert oder bei Verschlechterung entsprechend verkürzt werden. Auch wird auf Basis der Ausführungen der Kliniker davon ausgegangen, dass in der Versorgungspraxis ein patientenindividuelles Injektionsintervall in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere auch angestrebt wird.

Eine Flexibilisierung des Behandlungsregimes war in beiden Studien ab Woche 52 für Aflibercept nicht vorgesehen, während diese in den Brolucizumab-Armen gegeben war.

Da in beiden Studien die Flexibilisierung, welche gemäß Fachinformation für Aflibercept möglich ist, ab Woche 52 nicht vorgesehen war, werden aufgrund der resultierenden Ungleichheit zwischen den Behandlungsarmen in Übereinstimmung mit den vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Analysen für die vorliegende Nutzenbewertung über die vergleichenden Analysen zu Woche 52 hinaus keine Auswertungen zu späteren Zeitpunkten berücksichtigt.

Für die Nutzenbewertung werden jeweils die zulassungskonform behandelten Patientenpopulationen der Studien berücksichtigt. Aufgrund der Ähnlichkeit der Studien

werden für die vorliegende Nutzenbewertung darüber hinaus auch die Metaanalyse beider Studien zu Woche 52 berücksichtigt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich sowohl auf Einzelstudien-ebene, als auch in der Metaanalyse der beiden Studien jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Morbidität

Bestkorrigierte Sehschärfe (Best Corrected Visual Acuity, BCVA) - Verbesserung um ≥ 10 sowie ≥ 15 ETDRS-Buchstaben)

Die BCVA wurde in beiden Studien mittels ETDRS-Sehtafeln gemessen. Die Sehtafel besteht aus 14 Sehzeichenreihen mit jeweils 5 Buchstaben und ist somit aus insgesamt 70 Buchstaben aufgebaut. Die Größe der Buchstaben nimmt mit jeder Reihe ab. Die BCVA ergibt sich bei einem Abstand von 4 Metern aus der Anzahl der korrekt gelesenen Buchstaben plus 30 und bei einem Abstand von 1 Meter unmittelbar aus der Anzahl der korrekt gelesenen Buchstaben. Die BCVA kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen, wobei höhere Werte eine bessere Sehschärfe bedeuten.

In der vorliegenden Indikation wird eine Veränderung der Sehschärfe als patientenrelevant erachtet. Der pharmazeutische Unternehmer legte mit dem Dossier sowohl Auswertungen zur Verbesserung, als auch zur Verschlechterung der BCVA vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Responderanalysen zur Verbesserung um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben (entspricht 2 Zeilen) bzw. zur Verbesserung um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben (entspricht 3 Zeilen) herangezogen.

Für den Endpunkt BCVA (Verbesserung um ≥ 10 sowie ≥ 15 ETDRS-Buchstaben) zeigt sich jeweils weder auf Einzelstudien-ebene, noch in der Metaanalyse der beiden Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Lebensqualität

National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 (NEI VFQ-25) - Verbesserung um ≥ 15 Punkte

Die Lebensqualität wurde in beiden Studien mittels NEI VFQ-25 erhoben. Der Fragebogen NEI VFQ-25 dient der Messung der visusbezogenen Lebensqualität und besteht aus insgesamt 26 Items und 12 Subskalen, von denen 25 Items (11 Subskalen) sich auf das Sehvermögen beziehen und 1 Item (1 Subskala) die allgemeine Gesundheit adressiert. Der Summenscore wird aus dem Mittelwert der gemittelten Scores der Subskalen berechnet. Dabei wird das Item / die Subskala zur allgemeinen Gesundheit nicht einbezogen. Der Summenscore kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen, wobei höhere Werte eine bessere visusbezogene Lebensqualität bedeuten.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die Responderanalyse zur Verbesserung des NEI VFQ-25 Summenscores um ≥ 15 Punkte (entspricht 15 % der Skalenspannweite)

herangezogen, da dies hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet. Für den Summenscore des NEI VFQ-25 (Verbesserung um ≥ 15 Punkte) zeigt sich auf Einzelstudien-ebene kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen; gleiches gilt für die Metaanalyse der Studien.

Nebenwirkungen

UE, SUE, Abbruch wegen UE

Für die Gesamtraten UE, SUE sowie für Abbrüche wegen UE zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

intraokulare Entzündung (UE) und intraokulare Entzündung (SUE)

Für die Endpunkte intraokulare Entzündung (UE) und intraokulare Entzündung (SUE) zeigt sich weder auf Einzelstudien-ebene, noch in der Metaanalyse der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Brolucizumab liegen Auswertungen der beiden doppelblinden, randomisierten, aktiv-kontrollierten Phase-III-Studien KESTREL und KITE (jeweils gegenüber Aflibercept) sowie die Metaanalyse beider Studien zu Woche 52 vor.

Zusammenfassend zeigt sich in der Mortalität zu Woche 52 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Kategorie Morbidität lässt sich zu Woche 52 ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Brolucizumab und Aflibercept in der Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe ableiten.

In der Kategorie der Lebensqualität ergibt sich für die mittels NEI VFQ-25 erhobene, visusbezogene Lebensqualität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Brolucizumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Aflibercept.

In der Kategorie der Nebenwirkungen lassen sich für Brolucizumab gegenüber Aflibercept insgesamt keine für die Nutzenbewertung relevanten Vor- oder Nachteile ableiten.

In der Gesamtschau ergeben sich für die Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ auf Basis der vorgelegten Studien zu Woche 52 für Brolucizumab weder Vor- noch Nachteile gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Aflibercept. Ein Zusatznutzen für Brolucizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Aflibercept ist damit für Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Brolucizumab.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Brolucizumab ist zugelassen zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ) bei Erwachsenen.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Aflibercept oder Ranibizumab bestimmt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer die beiden RCTs KITE und KESTREL sowie die Metanalyse beider Studien zu Woche 52 vor, in denen jeweils Brolucizumab mit Aflibercept verglichen wurde.

Zusammenfassend zeigt sich in der Mortalität zu Woche 52 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Kategorie Morbidität lässt sich zu Woche 52 ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Brolucizumab und Aflibercept in der Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe ableiten. Auch in der Kategorie der Lebensqualität ergibt sich in der erhobenen, visusbezogenen Lebensqualität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Brolucizumab und Aflibercept. In der Kategorie der Nebenwirkungen lassen sich insgesamt keine für die Nutzenbewertung relevanten Vor- oder Nachteile ableiten.

In der Gesamtschau ergeben sich für Brolucizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Aflibercept keine Vor- oder Nachteile. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Den Angaben werden die Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zugrunde gelegt.

Die Herleitung der Patientenzahlen durch den pharmazeutischen Unternehmer ist grundsätzlich nachvollziehbar, allerdings wurden innerhalb der Patientinnen und Patienten mit DMÖ keine Anteilswerte für diejenigen mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ berücksichtigt. Unter Berücksichtigung der Anteilswerte aus dem vergangenen Nutzenbewertungsverfahren in der DMÖ² von 2,56 % bis 2,64 % ergibt sich nach eigener Berechnung des IQWiG eine Anzahl von 190 000 bis 241 000 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Die Angabe einer Spanne ist aufgrund der unsicheren Datenlage für die Schätzung der GKV-Zielpopulation trotz methodischer Schwächen grundsätzlich angemessen und trägt damit dieser Unsicherheit Rechnung.

2.3 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

² Beschluss zur frühen Nutzenbewertung von Aflibercept in der Indikation DMÖ vom 15.09.2014.

(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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Oktober 2022).

Die abgebildete Behandlungsdauer, der Verbrauch und die Kosten beziehen sich im vorliegenden Fall einerseits auf das erste Behandlungsjahr und andererseits auf die Folgejahre; für das erste Behandlungsjahr wurde auf innerhalb des ersten Jahres verbrauchte, ganze Injektionslösungen abgerundet.

Aufgrund des laut Fachinformation möglichen patientenindividuellen Vorgehens bezüglich der Anpassung der Behandlungsintervalle werden im vorliegenden Beschluss für die Folgejahre die möglichen Ober- und Untergrenzen der Kosten dargestellt.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z. B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Zu Brolucizumab: Entsprechend den Angaben in der Fachinformation wird die Behandlung mit fünf Injektionen im Abstand von 6 Wochen initiiert. Nach 30 Wochen wird eine Behandlungskontrolle vorgeschlagen. Danach kann der Arzt basierend auf der Krankheitsaktivität die Behandlungsintervalle individuell festlegen. Bei Patienten ohne Krankheitsaktivität sollte dann eine Behandlung alle 12 Wochen und bei Patienten mit Krankheitsaktivität eine Behandlung alle 8 Wochen in Betracht gezogen werden.

Zu Aflibercept: Die Behandlung mit Aflibercept wird mit fünf aufeinanderfolgenden monatlichen Injektionen initiiert; gefolgt von einem Behandlungsintervall von zwei Monaten. Nach Ablauf von 12 Monaten kann dieses Behandlungsintervall aufrechterhalten oder in einem „Treat & Extend“-Dosierungsschema in der Regel um 2 Wochen verlängert werden.

Zu Ranibizumab: Die Behandlung bei Erwachsenen beginnt mit einer Injektion pro Monat bis der maximale Visus erreicht ist und/oder keine Anzeichen von Krankheitsaktivität mehr zu erkennen sind. Initial können dafür drei oder mehr Injektionen notwendig sein. Schließlich können Patienten entsprechend einem „Treat & Extend“-Schema behandelt werden, wobei das Behandlungsintervall um bis zu einen Monat auf einmal verlängert werden kann.

Die Angaben zu den Therapiekosten beziehen sich auf die Anwendung an einem Auge. Eine Behandlung des zweiten Auges ist möglich.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für

die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Brolucizumab 1. Jahr	1 x alle 42 Tage für 5 Anwendungen	5	1	6,0 - 7,0
	anschließend alle 56 - 84 Tage	2 1		
Brolucizumab Folgejahre	anschließend alle 56 - 84 Tage	6,5 4,3	1	4,3 – 6,5
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Aflibercept 1. Jahr	1 x monatlich ³ für 5 Anwendungen,	5	1	8,0
	dann 1 x alle 2 Monate ³	3		
Aflibercept Folgejahre	1 x alle 2 Monate ³ bis Treat & Extend (30,4 Tage) ⁴	6 – 0	1	0 – 6,0
Ranibizumab 1. Jahr	1 x monatlich ³ für 3 Anwendungen,	3	1	6,0 – 12,0
	anschließend 1 x monatlich ³ bis Treat & Extend (30,4 Tage) ⁴	9 – 3		

³ Ein Monat entspricht 30,4 Tagen.

⁴ Zur Berechnung der Untergrenze: Das Behandlungsintervall wird bei jeder Behandlung um einen Monat verlängert.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Ranibizumab Folgejahre	1 x monatlich ³ bis Treat & Extend (30,4 Tage) ⁴	12 – 0	1	0 – 12,0

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Brolucizumab 1.Jahr	6 mg	6 mg	1 x 6 mg	7,0 – 6,0	7,0 x 6 mg – 6,0 x 6 mg
Brolucizumab Folgejahre	6 mg	6 mg	1 x 6 mg	6,5 – 4,3	6,5 x 6 mg – 4,3 x 6 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Aflibercept 1.Jahr	2 mg	2 mg	1 x 2 mg	8,0	8,0 x 2 mg
Aflibercept Folgejahre	2 mg	2 mg	1 x 2 mg	6,0 – 0	6,0 x 2 mg – 0 x 2 mg
Ranibizumab 1.Jahr	0,5 mg	0,5 mg	1 x 0,5 mg	12,0 – 6,0	12,0 x 0,5 mg – 6,0 x 0,5 mg
Ranibizumab Folgejahre	0,5 mg	0,5 mg	1 x 0,5 mg	12,0 – 0	12,0 x 0,5 mg – 0 x 0,5 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen

Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Brolucizumab	1 ILO	1 022,73 €	1,77 €	0,00 €	1 020,96 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Aflibercept	1 ILO	1 099,38 €	1,77 €	60,24 €	1 037,37 €
Ranibizumab	1 ILO	1 263,26 €	1,77 €	69,32 €	1 192,17 €
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2022

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß der Fach- und Gebrauchsinformation sind durch die Behandlungskosten der intravitrealen Injektionen und der erforderlichen postoperativen Kontrollen gegeben.

Die Applikation von allen drei Wirkstoffen erfolgt durch eine intravitreale Injektion. Für die intravitreale Injektion liegen GOP des EBM vor [GOP 31371 / 36371 (rechtes Auge), GOP 31372 / 36372 (linkes Auge) oder GOP 31373 / 36373 (beide Augen)].

Die Kontrollen des Visus sind in der fachärztlichen Grundpauschale enthalten.

Die Fachinformationen von Brolucizumab, Ranibicumab und Aflibercept empfehlen das Behandlungsintervall auf Basis der Krankheitsaktivität festzulegen, die anhand morphologischer Parameter und/oder Sehschärfe bzw. funktionelle Befunde bestimmt wird.

Das Kontrollintervall soll durch den behandelnden Arzt festgesetzt werden, dieses kann häufiger sein als das Injektionsintervall.

Für die vorgenommenen Kontrolluntersuchungen fallen bei allen Therapieoptionen Kosten an. Unter anderem liegen GOP des EBM für die Optische Kohärenztomographie (OCT) zur Therapiesteuerung vor [GOP 06338 (rechtes Auge) oder GOP 06339 (linkes Auge)]. Häufigkeit und Art der eingesetzten Untersuchung kann patientenindividuell unterschiedlich sein. Aufgrund der individuellen Festlegung der Kontrollintervalle durch den behandelnden Arzt / die behandelnde Ärztin können die entstehenden Kosten nicht quantifiziert werden.

Art der Leistung	Kosten / Leistung	Anzahl / Jahr	Kosten / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel			
Brolucizumab			
Intravitreale Medikamenteneingabe am linken oder rechten Auge (EBM 31372/ 36372 oder 31371/ 36371)	90,92 € – 189,61 €	1. Jahr: 6 – 7 Folgejahre: 4,3 – 6,5	1. Jahr: 545,52 € – 1 327,27 € Folgejahre: 390,96 € – 1 232,47 €
Postoperative Behandlung (EBM 31717 oder 31716)	18,81 € – 26,25 €	1. Jahr: 6 – 7 Folgejahre: 4,3 – 6,5	1. Jahr: 112,86 € – 183,75 € Folgejahre: 80,88 € – 170,63 €
Optische Kohärenztomographie (EBM 06338 oder 06339)	45,52 €	Patienten-individuell unterschiedlich	nicht quantifizierbar
Weitere Kontrolluntersuchungen	nicht quantifizierbar	Patienten-individuell unterschiedlich	nicht quantifizierbar
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Aflibercept			
Intravitreale Medikamenteneingabe am linken oder rechten Auge (EBM 31372/ 36372 oder 31371/ 36371)	90,92 € – 189,61 €	1. Jahr: 8 Folgejahre: 0 – 6	1. Jahr: 727,36 € – 1 516,88 € Folgejahre: 0 € – 1 137,66 €
Postoperative Behandlung (EBM 31717 oder 31716)	18,81 € – 26,25 €	1. Jahr: 8 Folgejahre: 0 – 6	1. Jahr: 150,48 € – 210,00 € Folgejahre: 0 € – 157,50 €
Optische Kohärenztomographie (EBM 06338 oder 06339)	45,52 €	Patienten-individuell unterschiedlich	nicht quantifizierbar
Weitere Kontrolluntersuchungen	nicht quantifizierbar	Patienten-individuell unterschiedlich	nicht quantifizierbar

Art der Leistung	Kosten / Leistung	Anzahl / Jahr	Kosten / Jahr
Ranibizumab			
Intravitreale Medikamenteneingabe am linken oder rechten Auge (EBM 31372/ 36372 oder 31371/ 36371)	90,92 € – 189,61 €	1. Jahr: 6 – 12 Folgejahre: 0 – 12	1. Jahr: 545,52 € – 2 275,32 € Folgejahre: 0 € – 2 275,32 €
Postoperative Behandlung (EBM 31717 oder 31716)	18,81 € – 26,25 €	1. Jahr: 6 – 12 Folgejahre: 0 – 12	1. Jahr: 112,86 € – 315,00 € Folgejahre: 0 € – 315,00 €
Optische Kohärenztomographie (EBM 06338 oder 06339)	45,52 €	Patienten- individuell unterschiedlich	nicht quantifizierbar
Weitere Kontrolluntersuchungen	nicht quantifizierbar	Patienten- individuell unterschiedlich	nicht quantifizierbar

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. Januar 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 25. April 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Brolucizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 27. April 2022 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Brolucizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. Juli 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. August 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. August 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 5. September 2022 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. Oktober 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Oktober 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. Januar 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	31. August 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. September 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. September 2022; 5. Oktober 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Oktober 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Oktober 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Oktober 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken