



IQWiG-Berichte – Nr. 930

**Brolucizumab
(neovaskuläre altersabhängige
Makuladegeneration) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A20-23
Version: 1.1
Stand: 28.07.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Brolucizumab (neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

10.03.2020

Interne Auftragsnummer

A20-23

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

Aufgrund der Corona-Pandemie wurde auf die Einbindung von externen Sachverständigen verzichtet.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Bernhard Liebenhoff
- Katharina Biester
- Gertrud Egger
- Reza Fathollah-Nejad
- Klaus Gossens
- Ulrich Grouven
- Ulrike Lampert
- Dominik Schierbaum

Schlagwörter: Brolucizumab, Makuladegeneration, Nutzenbewertung

Keywords: Brolucizumab, Macular Degeneration, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	1
1.4 Änderungen im Vergleich zu Version 1.0	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	5
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	5
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	8
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	8
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	9
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	9
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	9
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	9
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	9
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	11
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	11
3.2.1 Behandlungsdauer	12
3.2.2 Verbrauch	12
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	13
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	13
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	13
3.2.6 Versorgungsanteile	14
3.3 Konsequenzen für die Bewertung	14
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	15
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	15

4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	15
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	15
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	16
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	16
5	Literatur	18
	Anhang A – Studiencharakteristika der TALON-Studie	21
	Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)	23

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Brolucizumab	3
Tabelle 3: Brolucizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	4
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Brolucizumab	5
Tabelle 5: Brolucizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	8
Tabelle 6: Brolucizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	15
Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	15
Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient.....	16
Tabelle 9: Charakterisierung der Studie TALON – RCT, direkter Vergleich: Brolucizumab vs. Aflibercept.....	21
Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Brolucizumab vs. Aflibercept.....	22

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMD	altersabhängige Makuladegeneration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GHS	Gutenberg Health Study
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KORA	Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RS	Rotterdam-Studie
SHIP	Study of Health in Pomerania
SGB	Sozialgesetzbuch
TILDA	The Irish Longitudinal study on Ageing
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Brolucizumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 10.03.2020 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Aufgrund der Corona-Pandemie wurde auf die Einbindung von externen Sachverständigen verzichtet.

Die Bewertung wurde unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU. Außerdem wurde auf die Erstellung eines Abschnitts mit Kommentaren zu den Modulen 3 (Abschnitt 3.1) und Modul 4 des Dossiers verzichtet. Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben. Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

1.4 Änderungen im Vergleich zu Version 1.0

In Tabelle 8 wurden die Bezeichnungen der zweckmäßigen Vergleichstherapien korrigiert.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Brolucizumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 10.03.2020 übermittelt.

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Brolucizumab im Vergleich mit Ranibizumab oder Aflibercept als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Brolucizumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration	Ranibizumab oder Aflibercept

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Ergebnisse

Es wurde keine für die Nutzenbewertung relevante Studie identifiziert. Die vom pU durchgeführten Studien haben die zweckmäßige Vergleichstherapie Ranibizumab oder Aflibercept nicht gemäß Fachinformation eingesetzt. Zu einer potenziell relevanten Studie liegen aktuell noch keine Ergebnisse vor.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Brolucizumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration, liegen keine Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Brolucizumab im Vergleich zu Ranibizumab oder Aflibercept. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es liegen keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Brolucizumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen von Brolucizumab ist daher nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Brolucizumab.

Tabelle 3: Brolucizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration	Ranibizumab oder Aflibercept	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Brolucizumab im Vergleich mit Ranibizumab oder Aflibercept als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Brolucizumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration	Ranibizumab oder Aflibercept
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Brolucizumab (Stand zum 02.01.2020)
- bibliografische Recherche zu Brolucizumab (letzte Suche am 02.01.2020)
- Suche in Studienregistern zu Brolucizumab (letzte Suche am 02.01.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Brolucizumab (letzte Suche am 02.01.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Brolucizumab (letzte Suche am 16.03.2020)

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

Vorgehen des pU

Der pU identifiziert in seiner Informationsbeschaffung für die vorliegende Fragestellung keine relevanten Daten.

Der pU benennt in seinem Dossier die folgenden 5 RCTs, die er nicht für relevant hält: SEE (C-10-083) [2,3], OSPREY (C-12-006) [4,5], HAWK (RTH258-C001) [6,7], HARRIER (RTH258-C002) [7,8] und TALON (CRTH258A2303) [9]. Alle 5 RCTs sind vom pU gesponserte Studien, die Studien SEE (C-10-083), OSPREY (C-12-006), HAWK (RTH258-C001) und HARRIER (RTH258-C002) sind die Zulassungsstudien von Brolucizumab.

In der Studie SEE (C-10-083) wurde ein Vergleich von Brolucizumab mit Ranibizumab sowie in den Studien OSPREY (C-12-006), HAWK (RTH258-C001) und HARRIER (RTH258-C002) ein Vergleich gegenüber Aflibercept vorgenommen. In keiner der Studien wurden nach Ansicht des pU die Wirkstoffe Aflibercept bzw. Ranibizumab entsprechend der Fachinformationen [10,11] verabreicht, weshalb der pU diese Studien nicht heranzieht.

Die Studie TALON (CRTH258A2303) vergleicht ebenfalls Brolucizumab mit Aflibercept bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neovaskulärer (feuchter), altersabhängiger Makuladegeneration (siehe Anhang A). Der pU schließt diese Studie jedoch nicht ein, da zu dieser Studie aktuell noch keine Ergebnisse vorliegen.

Das Vorgehen des pU ist sachgerecht. Dies wird im Folgenden erläutert.

Studien des pU ohne Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie oder noch keine Ergebnisse aus potenziell relevanter Studie

Studien des pU zum Vergleich von Brolucizumab mit Ranibizumab

Gemäß Fachinformation soll Ranibizumab nach Initiierung der Therapie 1-mal monatlich appliziert werden. Die monatliche Behandlung soll so lange fortgesetzt werden, bis der maximale Visus erreicht ist und / oder keine Anzeichen von Krankheitsaktivität zu erkennen sind. Danach sollen Kontroll- und Behandlungsintervalle individuell anhand Sehschärfe und / oder morphologischen Kriterien von Ärztin oder Arzt festgelegt werden.

In der Studie SEE (C-10-083) wurde abweichend von der Fachinformation lediglich 1 Injektion von Ranibizumab verabreicht. Laut Studienplanung waren keine weiteren Injektionen geplant. Eine patientenindividuelle Anpassung – wie gemäß Fachinformation vorgesehen – erfolgte daher nicht. Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist daher in der Studie SEE (C-10-083) nicht umgesetzt worden.

Studien des pU zum Vergleich von Brolucizumab mit Aflibercept

Eine Therapie mit Aflibercept soll nach Fachinformation mit 3 aufeinanderfolgenden monatlichen Injektionen initiiert werden. Anschließend soll das Behandlungsintervall auf 2 Monate verlängert werden. Basierend auf dem funktionellen und / oder morphologischen Befund kann der Arzt das 2-monatige Behandlungsintervall aufrechterhalten oder entsprechend

einem Treat-and-Extend-Dosierungsschema (Injektion erfolgt bei jeder Kontrollvisite; Befund hat Einfluss auf Länge des nächsten Intervalls) patientenindividuell in 2- bis 4-wöchigen Schritten weiter verlängern. Im Falle einer Verschlechterung des funktionellen und / oder morphologischen Befunds sollte das Behandlungsintervall während der ersten 12 Monate der Behandlung entsprechend (um 2 oder 4 Wochen) verkürzt werden.

In den Studien OSPREY (C-12-006), HAWK (RTH258-C001) und HARRIER (RTH258-C002) wurde Aflibercept abweichend von der Fachinformation nach Initiierung mit 3 monatlichen Injektionen fix alle 8 Wochen appliziert. Die von der Fachinformation vorgesehene individuelle Anpassung des Behandlungsintervalls basierend auf funktionellem und / oder morphologischem Befund wurde in diesen Studien nicht berücksichtigt.

Die noch laufende, doppelblinde, multizentrische RCT TALON (CRTH258A2303) vergleicht Brolucizumab mit Aflibercept bei Erwachsenen (≥ 50 Jahre) mit neovaskulärer (feuchter), altersabhängiger Makuladegeneration, die noch keine gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichtete Therapie erhalten haben (siehe Anhang A). Die geplante finale Gesamtzahl an Patientinnen und Patienten ist 692, welche 1:1 auf die Behandlungsgruppen randomisiert verteilt werden sollen.

Die Therapieinitiierung mit Brolucizumab und Aflibercept erfolgt in dieser Studie gemäß der jeweiligen Fachinformation mit 3 aufeinanderfolgenden monatlichen Injektionen. Hierauf folgt für beide Wirkstoffe eine weitere Injektion nach 8 Wochen mit anschließender, sogenannter Treat-to-Control-Behandlung ab Woche 16. Die Treat-to-Control-Behandlungsphase erlaubt eine patientenindividuelle Anpassung der Behandlungsintervalle abhängig von der Krankheitsaktivität. Allerdings ist den öffentlich verfügbaren Informationen nicht zu entnehmen, inwieweit die Umsetzung des Treat-To-Contol-Dosierungsschemas in der TALON-Studie dem der jeweiligen Fachinformation zu Brolucizumab oder Aflibercept entspricht. Es kann daher nicht eingeschätzt werden, inwieweit in der TALON-Studie die zweckmäßige Vergleichstherapie vollständig umgesetzt wird.

In der TALON-Studie untersuchte Endpunkte sind unter anderem die durchschnittliche Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe, Verteilung der Untersuchungs- bzw. Injektionsintervalle ohne Krankheitsaktivität sowie weitere Endpunkte zu Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Insgesamt ist die TALON-Studie potenziell für die Bewertung des Zusatznutzens von Brolucizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie relevant, sofern das Treat-to-control-Schema dem jeweils in der Fachinformation beschriebenen Dosierungsschema entspricht. Allerdings liegen zu dieser Studie aktuell noch keine Ergebnisse vor, weshalb die Studie nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen wird. Laut Angaben des Eintrags im Studienregister Clinicaltrials.gov werden erste Ergebnisse zum 20.05.2021 bzw. finale Ergebnisse zum 04.03.2022 erwartet.

Zusammenfassung

Es wurde keine für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Studie identifiziert. Die Mehrheit der vom pU durchgeführten Studien hat die zweckmäßige Vergleichstherapie Ranibizumab oder Aflibercept nicht gemäß Fachinformation eingesetzt. Zur potenziell relevanten Studie TALON liegen aktuell noch keine Ergebnisse vor.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Brolucizumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration, liegen keine Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Brolucizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Ranibizumab oder Aflibercept. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Es liegen keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Brolucizumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen von Brolucizumab ist daher nicht belegt.

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Brolucizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Brolucizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration	Ranibizumab oder Aflibercept	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die neovaskuläre (feuchte) altersabhängige Makuladegeneration (AMD) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Brolucizumab. Demnach wird Brolucizumab für die Behandlung der neovaskulären (feuchten) AMD bei Erwachsenen angewendet [12].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass für den Therapieerfolg der Behandlung der neovaskulären (feuchten) AMD mit den zur Verfügung stehenden VEGF-Inhibitoren unter anderem häufige intravitreale Injektionen und Kontrollen wesentlich sind. Diese Faktoren stellen laut pU eine Belastung für die Patientinnen und Patienten dar und können zu Unterbehandlung durch mangelnde Adhärenz führen. Zudem stellen laut pU der große Aufwand an Kontrollen und die hohe Anzahl an Injektionen mit den bisher zur Verfügung stehenden VEGF-Inhibitoren eine signifikante Belastung der Leistungserbringer dar. Daraus leitet der pU einen therapeutischen Bedarf für eine innovative und effiziente Therapie ab, die schnell und langanhaltend die Flüssigkeit im Auge und die Anzahl der benötigten Injektionen reduziert. Aufgrund seiner Struktur und geringen Größe ist laut pU bei Brolucizumab die Wirkstoffdichte in einer Injektion um ein Vielfaches höher als bei anderen VEGF-Inhibitoren und kann dadurch schneller und langanhaltender wirken.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Als Ausgangspunkt für seine Berechnung identifiziert der pU zunächst 16 Studien [13-26] mit epidemiologischen Daten zur Prävalenz der AMD. Die Einschlusskriterien des pU für die weitere Verwendung der Publikationen sind die Breite des Alterssegmentes der in den Quellen untersuchten Studienpopulationen sowie die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext. Studien, die nur Teilnehmerinnen und Teilnehmer ab 65 Jahren einbeziehen sowie Studien aus den USA und Australien werden vom pU nicht berücksichtigt.

Zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) bezieht der pU Angaben aus folgenden 5 Studien ein: der Rotterdam-Studie (RS) [18] mit 6251 Teilnehmerinnen und Teilnehmern im Alter zwischen 55 und 98 Jahren einer lokalen niederländischen Kohorte, der Gutenberg Health Study (GHS) [15] mit 4340 Teilnehmerinnen und Teilnehmern im Alter zwischen 35 und 74 Jahren aus Rheinland-Pfalz, der Kooperativen-Gesundheitsforschung-in-der-Region-Augsburg(KORA)-Studie [16] mit 2546 Teilnehmerinnen und Teilnehmern im Alter zwischen 25 und 74 Jahren

aus der Region Augsburg, der The Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA) [19] mit 4751 Teilnehmerinnen und Teilnehmern im Alter von über 50 Jahren aus Irland und der Study of Health in Pomerania (SHIP) [17] mit Daten von 1854 Teilnehmerinnen und Teilnehmern im Alter zwischen 29 und 79 Jahren aus der Region Vorpommern.

Anhand dieser Quellen schätzt der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation wie folgt:

Schritt 1) Patientinnen und Patienten mit später AMD

Der GHS [15] entnimmt der pU eine Prävalenzrate der späten AMD von 0,2 %, die er als Untergrenze ansetzt. Als Obergrenze verwendet er eine Prävalenzrate der späten AMD von 1,6 %. Diesen Wert entnimmt er der Publikation von Klein et al. (2014) [18], die unter anderem Ergebnisse der RS zusammenfasst. Laut pU befinden sich die Prävalenzraten der restlichen einbezogenen Studien KORA [16], TILDA [19] und SHIP [17] innerhalb dieser Spanne.

Durch Multiplikation der ermittelten Prävalenzraten (0,2 % bis 1,6 %) mit dem Bevölkerungsstand der deutschen Gesamtbevölkerung zum Stichtag 31.12.2018 des Statistischen Bundesamtes [27] berechnet der pU eine Spanne von 166 038 bis 1 328 307 Patientinnen und Patienten mit später AMD.

Schritt 2) Patientinnen und Patienten mit neovaskulärer AMD

Der pU gibt an, dass nur 2 der einbezogenen Publikationen Angaben zum Anteil der neovaskulären (feuchten) AMD an der späten AMD enthalten. Demnach leitet er anhand der GHS [15] einen Anteil von 50 % (0,1 % / 0,2 %) und anhand der SHIP [17] einen Anteil von 63 % (0,27 % / 0,43 %) ab.

Für den Anteil der neovaskulären (feuchten) AMD an der späten AMD in der Zielpopulation setzt der pU einen Mittelwert in Höhe von 57 % an und ermittelt somit eine Spanne von 94 642 bis 757 135 Patientinnen und Patienten mit neovaskulärer (feuchter) AMD.

Schritt 3) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 90 % ermittelt der pU eine Spanne von 85 178 bis 681 422 Patientinnen und Patienten mit neovaskulärer (feuchter) AMD in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar jedoch mit methodischen Unsicherheiten behaftet. Die Gründe hierfür werden im Folgenden dargestellt:

Zu Schritt 1)

Der pU überträgt die Anteilswerte, die auf Basis von unterschiedlichen Altersgruppen aus einzelnen Regionen hergeleitet wurden, auf die gesamte deutsche Bevölkerung. Dieses Vorgehen ist methodisch mit Unsicherheit behaftet, da davon ausgegangen werden kann, dass

das Alter im vorliegenden Anwendungsgebiet wichtigster Risikofaktor ist. Beispielsweise kann die Anwendung des oberen Anteilswertes aus der RS (1,6 %) auf die Gesamtbevölkerung tendenziell zu einer Überschätzung führen, da er auf Patientinnen und Patienten < 55 Jahren übertragen wird, bei denen jedoch von einer deutlich niedrigeren Prävalenzrate ausgegangen werden kann.

Zu Schritt 2)

Während der pU in Schritt 1 eine Spanne berücksichtigt, setzt er für Schritt 2 einen Mittelwert an. Aufgrund der Datenlage würde das Ansetzen einer Spanne aus verschiedenen Anteilswerten die vorliegende Unsicherheit in diesem Schritt besser abbilden.

Im einzigen bisherigen Verfahren zur frühen Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet [28] wurde im Dossier eine Anzahl von ca. 305 000 Patientinnen und Patienten geschätzt. Die Angabe einer Spanne im vorliegenden Dossier ist aufgrund der unsicheren Datenlage für die Schätzung der GKV-Zielpopulation grundsätzlich angemessener trotz der beschriebenen methodischen Schwächen, insbesondere der nicht gegebenen Übertragbarkeit spezifischer Prävalenzraten auf die Gesamtbevölkerung.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Aus den Angaben zur geschätzten Prävalenzentwicklung der neovaskulären AMD in Dänemark zwischen 2020 und 2030 aus einer Publikation von Sedeh et al. (2017) [29] errechnet der pU einen jährlichen Anstieg von 3,8 %. Aus einer weiteren Publikation von Coljin et al. (2017) [14] mit Angaben zur Entwicklung der Prävalenz der späten AMD in Europa zwischen 2013 und 2040 errechnet er einen jährlichen Anstieg von 1,4 %. Beide Werte setzt der pU als Steigerungsraten der Prävalenz der neovaskulären (feuchten) AMD in Deutschland für den Zeitraum von 2018 bis 2023 an und geht folglich von einem Anstieg der Prävalenz aus.

Laut pU erhöht sich möglicherweise durch eine weitere Verbesserung und Ausweitung der präventiven Diagnostik auch die Inzidenz.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 6 in Verbindung mit Tabelle 7.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat für Brolucizumab die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

- Aflibercept oder Ranibizumab

Zu Brolucizumab sowie zu den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie liefert der pU sowohl für das 1. Behandlungsjahr als auch für die Folgejahre Angaben zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch sowie zu den Kosten.

3.2.1 Behandlungsdauer

Alle 3 Therapien werden mit einer Upload-Phase mit 3 aufeinanderfolgenden monatlichen Injektionen initiiert und je nach Krankheitsaktivität in unterschiedlichen Behandlungsintervallen fortgesetzt, woraus sich Unter- sowie Obergrenzen der Anzahl der Behandlungen pro Jahr ergeben [10-12].

Der pU gibt für Brolucizumab für das 1. Jahr eine Anzahl von 5 bis 7 Behandlungen und für die Folgejahre 1 bis 6 Behandlungen pro Jahr an. Anders als in der Fachinformation von Brolucizumab [12] beschrieben geht der pU dabei bei den Untergrenzen offenbar von einem Treat-and-Extend-Schema aus (siehe Abbildung 2 in Abschnitt 3.3.1 des Dossiers). Demnach verlängert er bei Patientinnen und Patienten ohne Krankheitsaktivität das 3-monatige Behandlungsintervall sukzessive um jeweils 1 weiteren Monat, was zu abweichenden Anzahlen bei den Untergrenzen sowohl für das 1. Jahr als auch für die Folgejahre führt. Gemäß Fachinformation wird eine Beurteilung der Krankheitsaktivität 16 Wochen (4 Monate) nach Behandlungsbeginn vorgeschlagen. Bei Patienten mit Krankheitsaktivität sollte eine Behandlung alle 8 Wochen (2 Monate) in Betracht gezogen werden. Bei Patienten ohne Krankheitsaktivität sollte eine Behandlung alle 12 Wochen (3 Monate) in Betracht gezogen werden. Eine sukzessive Erweiterung des Behandlungsintervalls im Sinne eines Treat-and-Extend-Schemas ist laut Fachinformation hierbei also nicht vorgesehen. Dadurch ergibt sich abweichend von den Angaben des pU eine Anzahl von mindestens 6 Behandlungen im 1. Jahr bzw. von mindestens 4 Behandlungen je Folgejahr.

Für Aflibercept gibt der pU für das 1. Jahr eine Anzahl von 6 bis 7 Behandlungen und für die Folgejahre 3 bis 6 Behandlungen pro Jahr an. Dabei entnimmt er der Fachinformation [11], dass Behandlungsintervalle von mehr als 4 Monaten zwischen den Injektionen nicht untersucht wurden. Der Fachinformation ist allerdings nicht zu entnehmen, dass Behandlungsintervalle von mehr als 4 Monaten nicht erfolgen dürfen. Folglich können nach der Initiierungsphase zur Aufrechterhaltung des funktionellen und/oder morphologischen Befundes Gaben in 2-monatigen Intervallen gemäß eines Treat-and-Extend-Schemas in bis zu 4-wöchigen Schritten verlängert werden. Dadurch ergibt sich abweichend von den Angaben des pU eine Anzahl von mindestens 1 Behandlung in den Folgejahren.

Für Ranibizumab gibt er korrekt gemäß Fachinformation [12] für das 1. Jahr eine Anzahl von 7 bis 12 Behandlungen und für die Folgejahre 1 bis 12 Behandlungen pro Jahr an.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch pro Gabe von Brolucizumab und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Fachinformationen [10-12]. Demnach wird

Brolucizumab in einer Dosierung von 6 mg pro Gabe verabreicht. Aflibercept und Ranibizumab werden jeweils in einer Dosierung von 2 mg bzw. 0,5 mg pro Gabe injiziert.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Brolucizumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.03.2020, der erstmaligen Listung, wieder. Die Angaben zu den Kostender Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.01.2020 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Laut pU fallen bei der Anwendung von Brolucizumab, Aflibercept und Ranibizumab jeweils die gleichen zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen unterscheiden sich lediglich hinsichtlich der Anzahl der Anwendungen pro Jahr (siehe Abschnitt 3.2.1).

Zur Berechnung der Kosten der intravitrealen Medikamenteneingabe legt der pU eine einseitige Applikation (linkes bzw. rechtes Auge) zugrunde. Darüber hinaus berücksichtigt er die Anwendung im niedergelassenen bzw. belegärztlichen Bereich als Spanne. Aus Vereinfachungsgründen geht der pU davon aus, dass die morphologischen Befundkontrollen jeweils nur in Vorbereitung zum Injektionstermin stattfinden. Ebenfalls berücksichtigt der pU die unterschiedlichen Vergütungen bei der postoperativen Kontrolle bzw. Behandlung als Spanne je nachdem, ob sie nach Überweisung zum konservativen Augenarzt oder durch den Operateur selbst erfolgen.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 8 in Abschnitt 4.4.

Der pU ermittelt für Brolucizumab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in einer Spanne von 6181,80 € bis 9374,33 € für das 1. Jahr und 1236,36 € bis 8035,14 € für die Folgejahre. Für Aflibercept ermittelt er Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in einer Spanne von 7207,68 € bis 9128,77 € für das 1. Jahr und 3603,84 € bis 7824,66 € für die Folgejahre. Für Ranibizumab ermittelt er Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in einer Spanne von 9492,56 € bis 17 506,92 € für das 1. Jahr und 1356,08 € bis 17 506,92 € für die Folgejahre.

Die Jahrestherapiekosten für Brolucizumab und die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie beinhalten jeweils Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Die Obergrenzen der angegebenen Jahrestherapiekosten für Brolucizumab und Aflibercept sind jeweils plausibel. Für Brolucizumab sind die Untergrenzen der Jahrestherapiekosten für das 1. Jahr sowie für die Folgejahre aufgrund der zu niedrig angesetzten Anzahlen der

Behandlungen unterschätzt. Für Aflibercept ist die Untergrenze der Jahrestherapiekosten für die Folgejahre überschätzt, da eine zu hohe Anzahl der Behandlungen angesetzt wurde (siehe jeweils Abschnitt 3.2.1).

Die angegebenen Jahrestherapiekosten für Ranibizumab sind plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU stellt die Kontraindikationen für Brolucizumab gemäß der Fachinformation [12] dar.

Der pU geht davon aus, dass etwa die Hälfte der Patientinnen und Patienten mit neovaskulärer (feuchter) AMD eine längerfristige Behandlung mit VEGF-Inhibitoren erhält. Er berücksichtigt dabei eine Erblindungsrate von 10 % bis 15 % [30], eine Therapieabbruchrate von etwa 10 % [5] und einen relativ hoch geschätzten Anteil von Patientinnen und Patienten, die die Therapie aus eigenem Wunsch, Angst vor der Injektion oder anderen Gründen nicht beginnen. Zur Plausibilisierung des Versorgungsanteils verweist der pU zusätzlich auf eine Publikation zur Durchführung der intravitrealen operativen Medikamenteneingabe im klinischen Alltag [31]. Der pU geht aufgrund des ähnlichen Wirkprinzips und Sicherheitsprofils des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie davon aus, dass jeweils etwa ein Drittel der behandelten Patientinnen und Patienten Brolucizumab erhält. Laut pU erfolgt die Behandlung üblicherweise ambulant.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Die Angabe einer Spanne ist aufgrund der unsicheren Datenlage für die Schätzung der GKV-Zielpopulation trotz der beschriebenen methodischen Schwächen grundsätzlich angemessen und trägt damit der Unsicherheit Rechnung.

Die Jahrestherapiekosten für Brolucizumab und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie beinhalten jeweils Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Für Brolucizumab sind die Untergrenzen der Jahrestherapiekosten für das 1. Jahr sowie für die Folgejahre unterschätzt, da zu wenig Behandlungen angesetzt wurden. Für Aflibercept ist die Untergrenze der Jahrestherapiekosten für die Folgejahre überschätzt, da zu viele Behandlungen angesetzt wurden. Die angegebenen Jahrestherapiekosten für Ranibizumab sind plausibel.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Brolucizumab wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD).

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Brolucizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration	Ranibizumab oder Aflibercept	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Über den Zusatznutzen beschließt der G BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Brolucizumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration	85 178 bis 681 422	Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Die Angabe einer Spanne ist aufgrund der unsicheren Datenlage für die Schätzung der GKV-Zielpopulation trotz der beschriebenen methodischen Schwächen grundsätzlich angemessen und trägt damit der Unsicherheit Rechnung.
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Brolocizumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit neovaskulärer altersabhängiger Makuladegeneration	1. Jahr: 6181,80 bis 9374,33 Folgejahre: 1236,36 bis 8035,14	Für Brolocizumab sind die Untergrenzen der Jahrestherapiekosten für das 1. Jahr sowie für die Folgejahre unterschätzt, da zu wenig Behandlungen angesetzt wurden.
Ranibizumab		1. Jahr: 9492,56 bis 17 506,92 Folgejahre: 1356,08 bis 17 506,92	Für Aflibercept ist die Untergrenze der Jahrestherapiekosten für die Folgejahre überschätzt, da zu viele die Anzahl der Behandlungen angesetzt wurden.
Aflibercept		1. Jahr: 7207,68 bis 9128,77 Folgejahre: 3603,84 bis 7824,66	Die angegebenen Jahrestherapiekosten für Ranibizumab sind plausibel.
a. Angabe des pU. Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten und den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Brolocizumab darf nur von qualifizierten Ophthalmologen mit Erfahrung in der Applikation intravitrealer Injektionen angewendet werden. Die Injektion muss unter aseptischen Bedingungen erfolgen. Die empfohlene Dosis beträgt 6 mg. Die ersten drei Dosen werden monatlich verabreicht. Danach kann der Arzt die Behandlungsintervalle basierend auf der Krankheitsaktivität individuell festlegen (ohne Aktivität alle drei Monate, mit Aktivität alle zwei Monate). Darüber hinaus kann der Arzt die Behandlungsintervalle individualisieren. Wenn der Patient von einer weiteren Behandlung nicht profitiert, sollte diese unterbrochen werden.

Gegenanzeigen sind:

- *Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile,*

- bestehende okulare oder periokulare Infektion bzw. ein Verdacht darauf,
- bestehende intraokulare Entzündung.

Intravitreale Injektionen wurden mit Endophthalmitis, intraokularer Entzündung, traumatischer Katarakt und Netzhautablösung in Verbindung gebracht. In Zusammenhang mit Brolucizumab wurde über Netzhautarterien-Verschlüsse berichtet. Die Patienten sollten auf Symptome zu achten und diese unverzüglich berichten. Der intraokulare Druck und die Perfusion des Sehnervenkopfes müssen kontrolliert und bei Bedarf behandelt werden. Es besteht die Möglichkeit, dass Brolucizumab immunogen wirkt. Patienten sollten angewiesen werden, ihren Arzt zu informieren, wenn sie Symptome wie Augenschmerzen oder zunehmende Beschwerden am Auge, Verschlechterung einer bestehenden Augenrötung, Verschwommensehen oder vermindertes Sehvermögen, eine zunehmende Zahl kleiner Partikel in ihrem Sichtfeld oder erhöhte Lichtsensibilität entwickeln.

In folgenden Fällen sollte die Behandlung unterbrochen und nicht früher als zum darauffolgenden Termin fortgesetzt werden:

- Verminderung der bestmöglich korrigierten Sehschärfe um ≥ 30 Buchstaben;
- Einriss der Retina;
- subretinale Blutung, bei der das Zentrum der Fovea betroffen ist oder bei der die Größe der Blutung ≥ 50 % der gesamten betroffenen Läsion beträgt;

durchgeführte oder geplante intraokulare Operation innerhalb der vergangenen oder kommenden 28 Tage.

Bei großflächigen und/oder starken Abhebungen des retinalen Pigmentepithels ist Vorsicht geboten. Bei Patienten mit rhegmatogener Netzhautablösung oder Makulaforamen der Grade 3 oder 4 sollte die Behandlung abgebrochen werden. Bei Patienten mit Schlaganfall, vorübergehenden ischämischen Attacken oder Myokardinfarkt innerhalb der letzten drei Monate ist Vorsicht geboten.

Während der Behandlung sowie mindestens einen Monat nach Behandlungsende sollte von Frauen im gebärfähigen Alter eine zuverlässige Verhütungsmethode angewendet werden, sie sollten nicht stillen und es sollte keine Schwangerschaft geplant werden. Brolucizumab darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der erwartete Nutzen überwiegt die potenziellen Risiken. Es besteht ein mögliches Risiko für die Fortpflanzungsfähigkeit bei Frauen und für die embryofetale Entwicklung.“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 09.08.2019 [Zugriff: 18.10.2019]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Alcon Research. ESBA1008 safety, tolerability and effects in wet age-related macular degeneration (AMD) patients: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 17.07.2014 [Zugriff: 17.04.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01304693>.
3. 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): 1080-1089.
4. Alcon Research. Efficacy and safety study of ESBA1008 versus EYLEA: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 09.02.2016 [Zugriff: 17.04.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01796964>.
5. 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): 1296-1304.
6. Alcon Research. Efficacy and safety of RTH258 versus aflibercept: study 1 (HAWK); study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 13.01.2020 [Zugriff: 17.04.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02307682>.
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. Alcon Research. Efficacy and safety of RTH258 versus aflibercept: study 2 (HARRIER); study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 31.10.2019 [Zugriff: 17.04.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02434328>.
9. Novartis Pharmaceuticals. Study to assess the efficacy and safety of brolucizumab 6mg compared to aflibercept 2 mg in a treat-to-control regimen (TALON): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 10.04.2020 [Zugriff: 17.04.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04005352>.
10. Bayer. Fachinformation Eylea 40 mg/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche [online]. 05.2019 [Zugriff: 17.04.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
11. Pharma N. Fachinformation Lucentis Fertigspritze [online]. 10.2019 [Zugriff: 17.04.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

12. Novartis. Fachinformation Beovu (Stand: 02/2020). 2020.
13. Augood CA, Vingerling JR, De Jong PTVM, 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): 529-535.
14. Colijn JM, Buitendijk GHS, Prokofyeva E, Alves D, Cachulo ML, Khawaja AP et al. Prevalence of age-related macular degeneration in Europe: the past and the future. *Ophthalmology* 2017; 124(12): 1753-1763.
15. Korb CA, Kottler UB, Wolfram C, Hoehn R, Schulz A, Zwiener I et al. Prevalence of age-related macular degeneration in a large European cohort: results from the population-based Gutenberg Health Study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014; 252(9): 1403-1411.
16. Brandl C, Breinlich V, Stark KJ, Enzinger S, Assenmacher M, Olden M et al. Features of age-related macular degeneration in the general adults and their dependency on age, sex, and smoking: results from the German KORA study. *PLoS One* 2016; 11(11): e0167181.
17. Lüdtke L, Jürgens C, Ittermann T, Völzke H, Tost F. Age-related macular degeneration and associated risk factors in the population-based Study of Health in Pomerania (SHIP-Trend). *Med Sci Monit* 2019; 25: 6383-6390.
18. Klein R, Meuer SM, Myers CE, Buitendijk GHS, Rochtchina E, Choudhury F et al. Harmonizing the classification of age-related macular degeneration in the three-continent AMD consortium. *Ophthalmic Epidemiol* 2014; 21(1): 14-23.
19. Akuffo KO, Nolan J, Stack J, Moran R, Feeney J, Kenny RA et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the Republic of Ireland. *Br J Ophthalmol* 2015; 99(8): 1037-1044.
20. Wilde C, Poostchi A, Mehta RL, MacNab HK, Hillman JG, Vernon SA et al. Prevalence of age-related macular degeneration in an elderly UK Caucasian population: The Bridlington Eye Assessment Project; a cross-sectional study. *Eye (Lond)* 2017; 31(7): 1042-1050.
21. Erke MG, Bertelsen G, Peto T, Sjolie AK, Lindekleiv H, Njolstad I. Cardiovascular risk factors associated with age-related macular degeneration: the Tromso Study. *Acta Ophthalmol* 2014; 92(7): 662-669.
22. Jonasson F, Arnarsson A, Eiriksdottir G, Harris TB, Launer LJ, Meuer SM et al. Prevalence of age-related macular degeneration in old persons: age, gene/environment susceptibility Reykjavik study. *Ophthalmology* 2011; 118(5): 825-830.
23. Duan Y, Mo J, Klein R, Scott IU, Lin H-M, Caulfield J et al. Age-related macular degeneration is associated with incident myocardial infarction among elderly Americans. *Ophthalmology* 2007; 114(4): 732-737.
24. Klein R, Klein BEK, Knudtson MD, Wong TY, Cotch MF, Liu K et al. Prevalence of age-related macular degeneration in 4 racial/ethnic groups in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Ophthalmology* 2006; 113(3): 373-380.

25. Friedman DS, Katz J, Bressler NM, Rahmani B, Tielsch JM. Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration: the Baltimore eye survey. *Ophthalmology* 1999; 106(6): 1049-1055.
26. VanNewkirk MR, Nanjan MB, Wang JJ, Mitchell P, Taylor HR, McCarty CA. The prevalence of age-related maculopathy: the visual impairment project. *Ophthalmology* 2000; 107(8): 1593-1600.
27. Destatis. Genesis-Online-Datenbank: Abfrage zum Bevölkerungsstand am 07.09.2019 [online]. 07.09.2019. URL: www-genesis.destatis.de.
28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aflibercept (Eylea): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-19 [online]. 13.03.2013 [Zugriff: 18.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 156). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-19_Aflibercept_Eylea_Nutzenbewertung_35a_SGBV.pdf.
29. Sedeh FB, Scott DAR, Subhi Y, Sorensen TL. Prevalence of neovascular age-related macular degeneration and geographic atrophy in Denmark. *Dan Med J* 2017; 64(11).
30. Mauschitz MM, Li JQ, Larsen PP, Köberlein-Neu J, Holz FG, Breteler MMB et al. Epidemiologie hochgradiger Sehbehinderungen und Blindheit älterer Menschen in Deutschland. *Ophthalmologie* 2019; 116(2): 201-212.
31. Bouws J, Pauleikhoff D, Lemmen KD, Heimes B, Adolphs C. Analysis of anti-VEGF intravitreal injection treatment in clinical practice. *Klin Monbl Augenheilkd* 2016; 233(9): 1049-1055.

Anhang A – Studiencharakteristika der TALON-Studie

Tabelle 9: Charakterisierung der Studie TALON – RCT, direkter Vergleich: Brolucizumab vs. Aflibercept

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte
TALON	RCT, parallel, doppelblind	Erwachsene (≥ 50 Jahre) mit aktiver choroidale Neovaskularisation als Folge von altersabhängiger Makuladegeneration, die noch keine VEGF-Therapie erhalten haben	Brolucizumab (N ^a = k. A.) Aflibercept (N ^a = k. A.)	Screening: k. A. Behandlung: 64 Wochen Nachbeobachtung: k. A.	Zentren in Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Israel, Korea, Malaysia, Niederlande, Österreich, Portugal, Schweiz, Schweden, Spanien Taiwan, Tschechien, USA 09/2019–laufend	primär: durchschnittliche Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe (Woche 28–32), Verteilung des letzten Intervalls ohne Krankheitsaktivität bis Woche 32 sekundär: Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität
a. die geplante Gesamtzahl beträgt 692 Patientinnen und Patienten						
k. A.: keine Angaben; N: Anzahl randomisierter (eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor						

Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Brolucizumab vs. Aflibercept

Studie	Intervention	Vergleich	Vor- und Begleitbehandlung
TALON	Brolucizumab 6 mg: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 3 x alle 4 Wochen ▪ 1 x nach 8 Wochen ▪ gefolgt von einer Treat-to-Control-Behandlung von Woche 16 bis 60/62 	Aflibercept 2 mg: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 3 x alle 4 Wochen ▪ 1 x nach 8 Wochen ▪ gefolgt von einer Treat-to-Control-Behandlung von Woche 16 bis 60 / 62 	Nicht erlaubte Vorbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ VEGF-Therapie ▪ intraokulare oder periokulare Steroide ▪ Makular Laser Fotokoagulation ▪ fotodynamische Therapie ▪ vitreoretinale oder intraokulare chirurgische Eingriffe Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ k. A.
k. A.: keine Angabe; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor			

Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Deutscher Blinden- und Sehbehinderten verband e. V.	nein	ja / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein	nein
PRO RETINA Deutschland e. V.	ja	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?