

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Brolucizumab (Beovu[®])

Novartis Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 22.04.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	10
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	16
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	19
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	21

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-9: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte zu Woche 52.....	13
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	19
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	20

Abbildungsverzeichnis

Seite

No table of figures entries found.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMD	Altersabhängige Makuladegeneration
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCVA	Bestkorrigierte Sehschärfe (Best Corrected Visual Acuity)
CSFT	Foveadicke (Central Subfield Thickness)
DMÖ	Diabetisches Makulaödem
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IRF	Intraretinale Flüssigkeit
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MW	Mittelwert
nAMD	Neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration
PT	Preferred Term nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RR	Relatives Risiko
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA
SRF	Subretinale Flüssigkeit
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T1D	Typ-1-Diabetes
T2D	Typ-2-Diabetes
UE	Unerwünschtes Ereignis
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor)
VFQ-25	Visual Function Questionnaire-25
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zur besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern die männliche Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter und implizieren keinesfalls eine Präferenz oder Wertung.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Novartis Pharma GmbH
Anschrift:	Roonstraße 25 90429 Nürnberg

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Novartis Europharm Limited
Anschrift:	Vista Building Elm Park, Merrion Road Dublin 4 Irland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Brolucizumab
Handelsname:	Beovu®
ATC-Code:	S01LA06
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	42647
Pharmazentralnummer (PZN)	15559977
ICD-10-GM-Code	E10-14.3† Diabetes mellitus mit Augenkomplikationen H36.0* Retinopathia diabetica H35.8 Sonstige nicht näher bezeichnete Affektionen der Netzhaut H54.- Blindheit und Sehbeeinträchtigung
Alpha-ID	Exemplarische Alpha-IDs: • I2161: E14.30† H36.0* Diabetische Retinopathie ○ I10546: H35.8 Makulaödem ▪ I115904: H54.3 Stufe 0 der Sehbeeinträchtigung mit mindestens einer leichten Sehbeeinträchtigung auf einem Auge ▪ I115902: H54.2 Stufe 1 der Sehbeeinträchtigung ▪ I115896: H54.1 Stufe 2 der Sehbeeinträchtigung ▪ I115906: H54.4 Stufe 3 der Sehbeeinträchtigung eines Auges mit Stufen 0, 1, 2 oder 9 des anderen Auges

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Beovu wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ) (siehe Abschnitt 5.1).	28. März 2022	B
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Beovu wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) (siehe Abschnitt 5.1).	13.02.2020

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ	Ranibizumab oder <u>Aflibercept</u>
DMÖ: diabetisches Makulaödem a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Brolucizumab (Handelsname Beovu[®]) wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ).

Zum hier relevanten Anwendungsgebiet fand ein Beratungsgespräch mit dem G-BA am 27. Januar 2021 statt (2020-B-345). Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat für dieses Anwendungsgebiet folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) benannt:

Patienten mit Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Brolucizumab:

- Ranibizumab oder **Aflibercept**

Dieser Festlegung wird mit der Wahl von Aflibercept als zVT gefolgt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Der medizinische Nutzen von Brolucizumab (Beovu®) zur Behandlung von Erwachsenen mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ) gilt mit der Zulassung durch die EU-Kommission als belegt. Der medizinische Zusatznutzen für die Zielpopulation wurde im direkten Vergleich zur vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Aflibercept anhand einer Meta-Analyse der beiden Studien CRTH258B2301 (KESTREL) und CRTH258B2302 (KITE) bewertet. Die beiden Studien sind RCT mit nahezu identischem Studienprotokoll und aus medizinischer und methodischer Sicht daher für eine Meta-Analyse geeignet.

Die doppelblinde Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte über 96 Wochen und die gesamte Studiendauer einschließlich Nachbeobachtung betrug 100 Wochen. Aflibercept wurde ab Woche 52 nicht entsprechend der Fachinformation mit flexibilisierten bzw. individualisierten Behandlungsintervallen verabreicht. Aus diesem Grund werden zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens die Ergebnisse bis zum Zeitpunkt der primären Analyse in Woche 52 in Modul 4 B dargestellt. Die Ergebnisse bis Woche 100 werden ergänzend im Anhang 2 zu Modul 4 B gezeigt und werden nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

In der Mortalität zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Brolucizumab und Aflibercept.

In der Morbidität zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Brolucizumab und Aflibercept.

In der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Brolucizumab und Aflibercept.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen Brolucizumab und Aflibercept in den folgenden Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen (UE) nach Systemorganklasse (System Organ Class; SOC) und Preferred Term (PT):

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege
 - Meta-Analyse: Unter Brolucizumab traten statistisch signifikant weniger UE in der SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ auf als unter Aflibercept.

In allen weiteren Operationalisierungen der UE zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Brolucizumab und Aflibercept.

Bei den ergänzend dargestellten Endpunkten zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen Brolucizumab und Aflibercept:

- Vorhandensein von intraretinaler Flüssigkeit (IRF) bzw. IRF und/oder subretinaler Flüssigkeit (SRF) im Studienauge:
 - Meta-Analyse: Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Brolucizumab. Das relative Risiko, in Woche 52 noch IRF bzw. IRF und/oder SRF im Studienauge aufzuweisen, war unter Brolucizumab statistisch signifikant geringer als unter Aflibercept.
- Foveadicke (Central Subfield Thickness; CSFT) – Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline:
 - Meta-Analyse: Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Brolucizumab. Unter Brolucizumab hat die CSFT durchschnittlich stärker abgenommen als unter Aflibercept.

Beim Vorhandensein von SRF im Studienauge in Woche 52 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Brolucizumab und Aflibercept.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt/ Operationalisierung	Studie/ Meta-Analyse	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
		Brolucizumab vs. Aflibercept	
Nebenwirkungen			
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (gesamt und nicht-okular): Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	Meta-Analyse der Studien KESTREL und KITE	RR = 0,60 [0,37; 0,98]	0,037
Ergänzend dargestellte Endpunkte ^a			
Vorhandensein von IRF bzw. IRF und/oder SRF im Studienauge zu Woche 52	Meta-Analyse der Studien KESTREL und KITE	RR = 0,78 [0,70; 0,87]	<0,001
Foveadicke (CSFT) – Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline	Meta-Analyse der Studien KESTREL und KITE	MW-Differenz = -18,83 [-31,97; -5,69]	0,005
VFQ-25: Visual Function Questionnaire-25, SOC: Systemorganklasse nach MedDRA, PT: Preferred Term nach MedDRA, IRF: intraretinale Flüssigkeit, SRF: subretinale Flüssigkeit, CSFT: Foveadicke (Central Subfield Thickness), KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, RR: relatives Risiko, vs.: versus a: Diese Endpunkte sind per se keine patientenrelevanten Endpunkte nach den Vorgaben des G-BA und werden daher ergänzend dargestellt, aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.			

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ	ja
DMÖ: diabetisches Makulaödem a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Eine Übersicht über den abgeleiteten Zusatznutzen von Brolucizumab für Patienten der Zielpopulation ist in Tabelle 1-9 dargestellt.

Tabelle 1-9: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte zu Woche 52

Endpunkt	Zusatznutzen Brolucizumab vs. Aflibercept
Mortalität	=
• Todesfälle gesamt	=
Morbidität	=
• BCVA – Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline	=
• Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der BCVA zu Woche 52 gegenüber Baseline um ≥ 10 bzw. 15 ETDRS-Buchstaben	=
• Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung der BCVA zu Woche 52 gegenüber Baseline um ≥ 10 bzw. 15 ETDRS-Buchstaben	=
• Zeit bis zur ersten Verbesserung der BCVA um ≥ 10 bzw. 15 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52	=
• Zeit bis zur ersten Verschlechterung der BCVA um ≥ 10 bzw. 15 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52	=
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	=
• VFQ-25-Gesamtscore – Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline	=
• Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des VFQ-25-Gesamtscores zu Woche 52 gegenüber Baseline um ≥ 4 bzw. 15 Punkte	=

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Zusatznutzen Brolucizumab vs. Aflibercept
Nebenwirkungen	+
• UE, SUE und schwere UE, Woche 52: gesamt, okular am Studienauge und nicht-okular • UE, SUE und schwere UE, die zum Studienabbruch führten, Woche 52: gesamt, okular am Studienauge und nicht-okular • UE von besonderem Interesse nach Schweregrad, Woche 52: gesamt und okular am Studienauge • UE, SUE und schwere UE im möglichen Zusammenhang mit der anti-VEGF-Injektion, Woche 52: gesamt, okular am Studienauge und nicht-okular • UE, SUE und schwere UE im möglichen Zusammenhang mit der anti-VEGF-Injektion nach SOC und PT, Woche 52: gesamt, okular am Studienauge und nicht-okular • UE, SUE und schwere UE nach SOC und PT, Woche 52 ○ SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (gesamt und nicht okular) ○ Okular am Studienauge	= = = = = + + =
Ergänzend dargestellte Endpunkte^a	(+)^a
• Foveadicke (CSFT) – Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline • Vorhandensein von IRF bzw. IRF und/oder SRF im Studienauge zu Woche 52 • Vorhandensein von SRF im Studienauge zu Woche 52	(+)^a (+)^a (=)^a
BCVA: bestkorrigierte Sehschärfe (best corrected visual acuity), ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, VFQ-25: Visual Function Questionnaire-25, UE: unerwünschte Ereignisse, SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, SOC: Systemorganklasse nach MedDRA, PT: Preferred Term nach MedDRA, VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor), CSFT: Foveadicke (Central Subfield Thickness), IRF: intraretinale Flüssigkeit, SRF: subretinale Flüssigkeit a: Diese Endpunkte sind per se keine patientenrelevanten Endpunkte nach den Vorgaben des G-BA und werden daher ergänzend dargestellt, aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. + statistisch signifikanter Vorteil von Brolucizumab = kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen	

Für Brolucizumab ergibt sich in der Gesamtschau der Ergebnisse ein Beleg für einen geringen patientenrelevanten Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Aflibercept in der Zielpopulation Erwachsene mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems.

- Hinsichtlich der Mortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Brolucizumab und Aflibercept.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Hinsichtlich der Morbidität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Brolucizumab und Aflibercept.
- Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Brolucizumab und Aflibercept.
- Bei den Nebenwirkungen zeigt sich in der SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Brolucizumab in der Meta-Analyse. In allen anderen Auswertungen zu UE und Behandlungsabbrüchen aufgrund von UE zeigen sich keine Unterschiede zwischen Brolucizumab und Aflibercept. Insgesamt betrachtet ergibt sich somit ein Beleg für einen geringeren Schaden.
- Die Subgruppenanalysen ergeben keinen konsistenten Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des therapeutischen Effekts.

Ein geringer Zusatznutzen liegt gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Ziffer 3 der Verfahrensordnung des G-BA vor, wenn „[...] eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens [...] erreicht wird, insbesondere eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung oder eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen.“

Unter Brolucizumab wurde eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen im Vergleich zu Aflibercept in der SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ erreicht. Unter Brolucizumab traten statistisch signifikant weniger dieser unerwünschten Ereignisse auf als unter Aflibercept.

Auf Basis des beobachteten statistisch signifikanten Vorteils in dem Endpunkt „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich daher ein **Beleg für einen geringen patientenrelevanten Zusatznutzen** von Brolucizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Zielpopulation im relevanten Anwendungsgebiet.

Die Aussagesicherheit ist aufgrund der beiden Studien der Evidenzstufe 1b sowie deren Meta-Analyse der Evidenzstufe 1a, die der Bewertung zugrunde liegen, als Beleg einzustufen.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Das DMÖ ist eine Folgeerkrankung des Diabetes mellitus. Von diabetischer Retinopathie spricht man bei Vorliegen von Veränderungen der Netzhaut wie Mikroaneurysmen oder Punktblutungen. Wenn sich im Bereich der Makula krankhafte Gefäße bilden, spricht man von der diabetischen Makulopathie. Tritt aus den Gefäßen Flüssigkeit aus, entsteht das DMÖ.

Ein DMÖ kann in jedem Alter als Diabetesfolgeerkrankung auftreten. Es kann in vier Diabetes mellitus-Typen unterschieden werden, wobei Typ-1- (T1D) und Typ-2 (T2D)-Diabetes in der Ophthalmologie die klinisch relevantesten sind. Der überwiegende Teil der Diabetes-Patienten ist von einem T2D betroffen. Das mittlere Alter bei Diagnose eines T2D beträgt ca. 62 Jahre und es liegen im Mittel sechs Jahre zwischen Krankheitsbeginn und Diagnose. Während dieser Latenzzeit können sich bereits Folgeerkrankungen manifestieren. Im Gegensatz zum T2D manifestiert sich der T1D überwiegend im Kindes- und Jugendalter, kann jedoch auch bei Erwachsenen erstmalig diagnostiziert werden. Ein DMÖ kann in jedem Stadium der Diabeteserkrankung auftreten und wesentliche Auswirkungen auf die Sehschärfe der Betroffenen haben.

Anfänglich bleibt die diabetische Retinopathie meist ohne Symptome. Zudem leiden Menschen mit Diabetes oft an Sehbeeinträchtigungen, die durch schwankende Blutzuckerspiegel hervorgerufen werden, wodurch die schleichend einsetzenden Symptome eines DMÖ lange un bemerkt bleiben. Bei der mäßigen Form sind vermindertes Farbsehen sowie eine Kontrastveränderung möglich. Das schwere Stadium wird in der Regel durch verminderte Sehkraft ergänzt.

Die Zielpopulation des vorliegenden Dossiers sind Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Therapeutischer Bedarf

Ophthalmologische Komplikationen eines Diabetes mellitus gehören zu den häufigsten Ursachen für Visusverlust bei Personen im erwerbsfähigen Alter. Eine Visusbeeinträchtigung kann verschiedene Auswirkungen auf das Leben der Patienten haben, unter anderem:

- Einschränkung der Lebensqualität,
- Depressionen und Angststörungen,
- verringerte Produktivität bei der beruflichen Tätigkeit,
- Stürze, Verletzungen,
- soziale Isolation.

Für den Therapieerfolg bei der Behandlung eines DMÖ mit den zur Verfügung stehenden VEGF-Inhibitoren sind häufige Kontrollen und davon abhängige intravitreale Injektionen essenziell. In der Praxis werden Kontroll- und Behandlungstermine jedoch oft nicht eingehalten oder verspätet wahrgenommen. Die Unterbehandlung durch mangelnde Adhärenz ist in der klinischen Praxis ein hoher Risikofaktor für einen unzureichenden Therapieerfolg.

Bedarfsdeckung durch Brolucizumab

In den Studien KESTREL und KITE konnte gezeigt werden, dass unter Brolucizumab bei einem höheren Anteil an Patienten im Vergleich zu Aflibercept nach einem Jahr keine intra- und subretinale Flüssigkeit mehr vorhanden ist. Zudem konnte unter Brolucizumab eine ähnliche Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe mit weniger Injektionen im Vergleich zu Aflibercept nach einem Jahr erreicht werden. Durch eine geringere Anzahl an benötigten Injektionen kann die Therapiebelastung der Patienten verringert werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ	245.428 [Min 171.065; Max 459.624]
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
B	Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ	Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ)	gering	245.428 [Min 171.065; Max 459.624]
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ	Im ersten Jahr
		7.144,44 – 9.078,09
		In den Folgejahren
		1.190,74 – 7.781,22
DMÖ: diabetisches Makulaödem a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
B	Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ	Aflibercept	Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ)	Im ersten Jahr
				9.657,20 – 10.506,24
				In den Folgejahren
				1.207,15 – 7.879,68
B	Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ	Ranibizumab	Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ)	Im ersten Jahr
				8.171,70 – 17.616,96
				In den Folgejahren
				1.361,95 – 17.616,96
DMÖ: diabetisches Makulaödem a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Brolucizumab 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 5 Dosen werden alle 6 Wochen verabreicht (Aufbauthérapie). Danach kann der Arzt die Behandlungsintervalle basierend auf der Krankheitsaktivität individuell festlegen (Erhaltungstherapie). Bei Patienten ohne Krankheitsaktivität sollte eine Behandlung alle 12 Wochen (3 Monate) in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit Krankheitsaktivität sollte eine Behandlung alle 8 Wochen (2 Monate) in Betracht gezogen werden. Wenn der Patient von einer weiteren Behandlung nicht profitiert, sollte diese abgebrochen werden.

Gegenanzeigen sind:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile,
- bestehende okulare oder periokulare Infektion bzw. ein Verdacht darauf,
- bestehende intraokulare Entzündung.

Intravitreale Injektionen wurden mit Endophthalmitis, intraokularer Entzündung, traumatischer Katarakt, Netzhautablösung und Netzhaut einriss in Verbindung gebracht. Die Patienten sollten auf diese Symptome achten und sie unverzüglich melden.

In Zusammenhang mit der Anwendung von Brolucizumab wurde über intraokulare Entzündungen einschließlich retinaler Vaskulitis und retinalem Gefäßverschluss berichtet. Untersuchungen haben ergeben, dass dies immunvermittelte Ereignisse sind. Intraokulare Entzündungen können nach der ersten intravitrealen Injektion und zu jedem Zeitpunkt der Behandlung auftreten. Diese Ereignisse wurden häufiger zu Beginn der Behandlung beobachtet und traten bei weiblichen Patienten und Patienten japanischer Abstammung häufiger auf.

Bei Patienten, bei denen diese Ereignisse auftreten, sollte die Behandlung abgebrochen und die Ereignisse umgehend behandelt werden. Patienten, bei denen in der Vergangenheit eine intraokulare Entzündung und/oder ein retinaler Gefäßverschluss aufgetreten sind/ist (innerhalb von

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

12 Monaten vor der ersten Brolucizumab-Injektion), sollten engmaschig überwacht werden. Während der Erhaltungstherapie soll das Intervall zwischen zwei Brolucizumab-Dosen nicht kürzer als 8 Wochen sein.

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 ihren Arzt 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 Patienten mit großflächigen oder starken Abhebungen des retinalen Pigmentepithels ist zu Beginn einer Brolucizumab-Therapie Vorsicht geboten, da es zur Entwicklung retinaler Pigmentepitheleinrisse kommen kann.

Bei Patienten mit rhegmatogener Netzhautablösung oder Makulaforamen Grad 3 oder 4 sollte die Behandlung abgebrochen werden. Bei Patienten mit Schlaganfall, vorübergehenden ischämischen Attacken oder einem 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.