



IQWiG-Berichte – Nr. 1393

**Brolucizumab
(Visusbeeinträchtigung infolge
eines diabetischen
Makulaödems) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A22-50
Version: 1.0
Stand: 28.07.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Brolucizumab (Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

27.04.2022

Interne Auftragsnummer

A22-50

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

- Daniela Claessens, Augenheilkunde Lindenthal, Köln

Das IQWiG dankt der medizinisch-fachlichen Beraterin für ihren Beitrag zur Dossierbewertung. Die Beraterin war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Der Fragebogen zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung wurde von 2 Personen beantwortet.

Das IQWiG dankt den Betroffenen für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch über Krankheitserleben, Therapieerfahrungen und Behandlungsziele. Die Betroffenen waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Christina Keksel
- Erika Baumbach
- Lars Beckmann
- Katharina Frangen
- Claudia Kapp
- Petra Kohlepp
- Daniela Preukschat
- Sonja Schiller

Schlagwörter

Brolocizumab, Makulaödem, Nutzenbewertung, NCT03481634, NCT03481660

Keywords

Brolocizumab, Macular Edema, Benefit Assessment, NCT03481634, NCT03481660

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	7
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	7
2.3.1 Eingeschlossene Studien	8
2.3.2 Studiencharakteristika	8
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	15
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	15
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	18
2.4.3 Ergebnisse	18
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	21
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	22
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	22
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	24
3 Anzahl der der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	25
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)	25
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	25
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	25
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	25
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	29
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)	29
3.2.1 Behandlungsdauer	29
3.2.2 Verbrauch	30

3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	30
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	30
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	30
3.2.6	Versorgungsanteile.....	31
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	32
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	32
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	32
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	33
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	34
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	36
5	Literatur	38
Anhang A	Suchstrategien.....	42
Anhang B	Metaanalysen der Studien KESTREL und KITE.....	43
Anhang C	Ergebnisse zu Nebenwirkungen	46
Anhang D	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....	53

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Brolucizumab.....	3
Tabelle 3: Brolucizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	6
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Brolucizumab.....	7
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Brolucizumab vs. Aflibercept.....	8
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Brolucizumab vs. Aflibercept.....	9
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Brolucizumab vs. Aflibercept.....	11
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Brolucizumab vs. Aflibercept.....	14
Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Brolucizumab vs. Aflibercept.....	15
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Brolucizumab vs. Aflibercept.....	16
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Brolucizumab vs. Aflibercept.....	18
Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Brolucizumab vs. Aflibercept.....	19
Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Brolucizumab vs. Aflibercept..	23
Tabelle 14: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Brolucizumab im Vergleich zu Aflibercept.....	24
Tabelle 15: Brolucizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	24
Tabelle 16: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	25
Tabelle 17: Brolucizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	32
Tabelle 18: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	33
Tabelle 19: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	34
Tabelle 20: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Brolucizumab vs. Aflibercept (KESTREL, Woche 52).....	47
Tabelle 21: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Brolucizumab vs. Aflibercept (KESTREL, Woche 52).....	48
Tabelle 22: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Brolucizumab vs. Aflibercept (KESTREL, Woche 52).....	49
Tabelle 23: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Brolucizumab vs. Aflibercept (KITE, Woche 52).....	50

Tabelle 24: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Brolucizumab vs. Aflibercept (KITE, Woche 52)	51
Tabelle 25: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Brolucizumab vs. Aflibercept (KITE, Woche 52)	52

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Metaanalyse (Modell mit festem Effekt; Mantel-Haenszel-Methode) der Studien KESTREL und KITE für den Endpunkt Gesamtmortalität.....	43
Abbildung 2: Metaanalyse (Modell mit festem Effekt; Mantel-Haenszel-Methode) der Studien KESTREL und KITE für den Endpunkt BCVA (Verbesserung um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben)	43
Abbildung 3: Metaanalyse (Modell mit festem Effekt; Mantel-Haenszel-Methode) der Studien KESTREL und KITE für den Summenscore des NEI VFQ-25 (Verbesserung um ≥ 15 Punkte).....	43
Abbildung 4: Metaanalyse (Modell mit festem Effekt; Mantel-Haenszel-Methode) der Studien KESTREL und KITE für den Endpunkt SUEs	44
Abbildung 5: Metaanalyse (Modell mit festem Effekt; Mantel-Haenszel-Methode) der Studien KESTREL und KITE für den Endpunkt Abbruch wegen UEs	44
Abbildung 6: Metaanalyse (Modell mit festem Effekt; Mantel-Haenszel-Methode) der Studien KESTREL und KITE für den Endpunkt Intraokulare Entzündung (UEs).....	44
Abbildung 7: Metaanalyse (Modell mit festem Effekt; Mantel-Haenszel-Methode) der Studien KESTREL und KITE für den Endpunkt Intraokulare Entzündung (SUEs).....	45

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BCVA	Best Corrected Visual Acuity (bestkorrigierte Sehschärfe)
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
DaTraV	Datentransparenzverordnung
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DMÖ	diabetisches Makulaödem
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GHS	Gutenberg Health Study
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HbA1c	glykiertes Hämoglobin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LOCF	Last Observation carried forward
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
NEI VFQ-25	National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25
OCT	optische Kohärenztomografie
OR	Odds Ratio
PT	bevorzugter Begriff
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

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 erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 27.04.2022 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.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung einer externen Sachverständigen (einer Beraterin zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem 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.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

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 plus Anhänge. 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 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie 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 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
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	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Kommentare zum Dossier und 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.

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 27.04.2022 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Brolucizumab im Vergleich mit Aflibercept als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ).

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Brolucizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ ^b bei Erwachsenen	Ranibizumab oder Aflibercept
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ eine Beteiligung der Fovea aufweisen. Es wird vorausgesetzt, dass ein klinisch signifikantes Makulaödem nach ETDRS-Kriterien vorliegt.</p> <p>DMÖ: diabetisches Makulaödem; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA und wählt Aflibercept als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Studienpool und Studiendesign

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Brolucizumab im Vergleich mit Aflibercept als zweckmäßiger Vergleichstherapie besteht aus den Studien KESTREL und KITE. Beide Studien sind doppelblinde RCTs zum Vergleich von Brolucizumab und Aflibercept.

In beide Studien wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2 und einem glykierten Hämoglobin (HbA1c) $\leq 10\%$ beim Screening sowie einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ eingeschlossen. Es wurde jeweils ein Auge als

Studienauge ausgewählt. Die bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA) des Studienauges unter Verwendung von Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)-Sehtafeln musste zwischen 78 und 23 ETDRS-Buchstaben bei einem Abstand von 4 Metern liegen. Zudem musste das DMÖ eine Beteiligung der Fovea aufweisen und die retinale Schichtdicke musste $\geq 320 \mu\text{m}$ betragen.

In der Studie KESTREL wurden insgesamt 566 Patientinnen und Patienten randomisiert im Verhältnis 1:1:1 entweder einer Behandlung mit Brolucizumab 6 mg (N = 189) oder Brolucizumab 3 mg (N = 190) oder Aflibercept (N = 187) zugeteilt. Der Brolucizumab-Arm mit einer Dosierung von 3 mg ist für die vorliegende Bewertung nicht relevant, da die Dosierung nicht gemäß Fachinformation erfolgte. In der Studie KITE wurden insgesamt 366 Patientinnen und Patienten randomisiert im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Brolucizumab (N = 179) oder Aflibercept (N = 187) zugeteilt.

Im Interventionsarm (6 mg) der Studie KESTREL erhielten die Patientinnen und Patienten Brolucizumab entsprechend der Fachinformation. Abweichend davon war in der Studie KITE im Brolucizumab-Arm zu Woche 72 eine optionale einmalige Verlängerung des Behandlungsintervalls im Brolucizumab-Arm um 4 Wochen möglich. Aflibercept wurde in den Studien KESTREL und KITE im Vergleichsarm jeweils nur bis Woche 52 entsprechend der Fachinformation verabreicht, da eine Anpassung des Behandlungsintervalls nach 1 Jahr auf Basis funktioneller und / oder morphologischer Befunde nicht möglich war.

Primärer Endpunkt in beiden Studien war die Veränderung der BCVA zu Woche 52 gegenüber Baseline. Darüber hinaus wurden in beiden Studien patientenrelevante Endpunkte zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen erhoben.

Auswertungszeitpunkte

Für beide Studien liegen im Dossier des pU jeweils Daten einer Interimsanalyse zu Woche 52 und der finalen Analyse zu Woche 100 vor. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Auswertungen zu Woche 52 herangezogen, da Aflibercept danach nicht mehr entsprechend der Fachinformation verabreicht wurde.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtmortalität, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs), intraokulare Entzündung (UEs) sowie intraokulare Entzündung (SUEs) wird in beiden Studien jeweils als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt BCVA und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 [NEI VFQ-25]) wird

in beiden Studien jeweils wegen des hohen Anteils ersetzter Werte, die mittels Last Observation carried forward (LOCF) ersetzt oder als Non-Responder gewertet wurden, als hoch bewertet.

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für die Endpunkte Gesamtmortalität, SUEs, Abbruch wegen UEs, intraokulare Entzündung (UEs) sowie intraokulare Entzündung (SUEs) maximal Belege und für den Endpunkt BCVA und die gesundheitsbezogene Lebensqualität (NEI VFQ-25) aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich in der Metaanalyse der Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Brolucizumab im Vergleich zu Aflibercept, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

BCVA

Für den Endpunkt BCVA (Verbesserung um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben) zeigt sich in der Metaanalyse der Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Brolucizumab im Vergleich zu Aflibercept, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

NEI VFQ-25

Für den Summenscore des NEI VFQ-25 (Verbesserung um ≥ 15 Punkte) zeigt sich in der Metaanalyse der Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Brolucizumab im Vergleich zu Aflibercept, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, Abbruch wegen UEs, intraokulare Entzündung (UEs) und intraokulare Entzündung (SUEs)

Für die Endpunkte SUEs, Abbruch wegen UEs, intraokulare Entzündung (UEs) und intraokulare Entzündung (SUEs) zeigt sich jeweils in der Metaanalyse der Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Brolucizumab im Vergleich zu Aflibercept, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Brolucizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich weder positive noch negative Effekte für Brolucizumab im Vergleich zu Aflibercept.

Zusammenfassend gibt es für Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Brolucizumab gegenüber Aflibercept, ein Zusatznutzen ist damit 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
Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ ^b bei Erwachsenen	Ranibizumab oder Aflibercept	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ eine Beteiligung der Fovea aufweisen. Es wird vorausgesetzt, dass ein klinisch signifikantes Makulaödem nach ETDRS-Kriterien vorliegt.</p> <p>DMÖ: diabetisches Makulaödem; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. 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 Aflibercept als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ).

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

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Brolucizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ ^b bei Erwachsenen	Ranibizumab oder Aflibercept
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ eine Beteiligung der Fovea aufweisen. Es wird vorausgesetzt, dass ein klinisch signifikantes Makulaödem nach ETDRS-Kriterien vorliegt.</p> <p>DMÖ: diabetisches Makulaödem; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA und wählt Aflibercept als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen 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 17.02.2022)
- bibliografische Recherche zu Brolucizumab (letzte Suche am 17.02.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Brolucizumab (letzte Suche am 17.02.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Brolucizumab (letzte Suche am 17.02.2022)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Brolucizumab (letzte Suche am 05.05.2022), Suchstrategien siehe Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung werden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Brolucizumab vs. Aflibercept

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
CRTH258B2301 (KESTREL ^c)	ja	ja	nein	ja [3,4]	ja [5,6]	ja [7]
CRTH258B2302 (KITE ^c)	ja	ja	nein	ja [8,9]	ja [10-13]	ja [7]

a. Studie, für die der pU Sponsor war.
b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.
c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Brolucizumab im Vergleich mit Aflibercept als zweckmäßiger Vergleichstherapie besteht aus den Studien KESTREL und KITE und stimmt mit dem Studienpool des pU überein.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Brolucizumab vs. Aflibercept (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
KESTREL	RCT doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre) mit Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2 (HbA1c ≤ 10 % bei Screening) und Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Brolucizumab 6 mg (N = 189) ▪ Brolucizumab 3 mg (N = 190)^c ▪ Aflibercept 2 mg (N = 187) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: bis zu 2 Wochen ▪ Behandlung: 96 Wochen ▪ Nachbeobachtung: 4 Wochen 	<p>119 Studienzentren in: Argentinien, Australien, Österreich, Kanada, Kolumbien, Israel, Italien, Japan, Niederlande, Portugal, Spanien, Vereinigtes Königreich, USA</p> <p>07/2018–10/2021 Datenschnitt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Woche 52: 11.11.2020 (Interimsanalyse^d) ▪ Woche 100: 18.10.2021 (finale Analyse nach Studienende) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ primär: Veränderung der BCVA zu Woche 52 gegenüber Baseline ▪ sekundär: Mortalität, Morbidität, gesund- heitsbezogene Lebensqualität, UEs
KITE	siehe KESTREL	siehe KESTREL	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Brolucizumab 6 mg (N = 179) ▪ Aflibercept 2 mg (N = 181) 	siehe KESTREL	<p>79 Studienzentren in: Belgien, Bulgarien, Tschechische Republik, Dänemark, Estland, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Indien, Republik Korea, Lettland, Libanon, Litauen, Malaysia, Norwegen, Polen, Russland, Singapur, Slowakei, Schweden, Schweiz, Taiwan, Türkei</p> <p>07/2018–06/2021 Datenschnitt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Woche 52: 29.06.2020 (Interimsanalyse^d) ▪ Woche 100: 08.06.2021 (finale Analyse nach Studienende) 	siehe KESTREL

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Brolucizumab vs. Aflibercept (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. das Studienaue betreffend: visuelle Beeinträchtigung durch DMÖ mit</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ BCVA zwischen 78 und 23 ETDRS-Buchstaben (jeweils inklusive) unter Verwendung der ETDRS-Sehtafeln bei einem Abstand von 4 Metern (entspricht etwa einem Snellen Äquivalent von 20/32 bis 20/320) bei Screening und Baseline ▫ DMÖ unter Beteiligung der Fovea, mit einer retinalen Schichtdicke (gemessen vom RPE zur ILM, jeweils inklusive) von $\geq 320 \mu\text{m}$ im SD-OCT bei Screening <p>Sofern beide Augen geeignet waren, wurde das Auge mit dem schlechteren Visus als Studienaue ausgewählt. Sollten jedoch medizinische oder lokale ethische Gründe dem entgegenstehen, konnte die Prüferin bzw. der Prüfer auch das Auge mit dem besseren Visus auswählen.</p> <p>c. Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>d. Die Analyse der Woche-52-Daten stellte die primäre Wirksamkeits- und Sicherheitsanalyse der Studie dar. Die Datenbank enthält hierfür alle Daten bis Woche 52 für alle Patientinnen und Patienten, die die Woche-52-Visite beendet haben oder die Studie vorzeitig beendet haben. Eine 2. Analyse war optional nach dem Sperren der Woche-76-Daten aufgrund von behördlichen Vorgaben geplant, wurde aber nicht durchgeführt.</p> <p>BCVA: bestkorrigierte Sehschärfe; DMÖ: diabetisches Makulaödem; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; HbA1c: glykiertes Hämoglobin; ILM: innere Grenzmembran; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RPE: retinales Pigmentepithel; SD-OCT: Spectral Domain-Optische Kohärenztomografie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Brolucizumab vs. Aflibercept (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
KESTREL	<p>Brolucizumab 6 mg/0,05 ml IVOM</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aufbauphase: 5-mal 1 Injektion alle 6 Wochen ▪ Erhaltungsphase: 1 Injektion alle 12 Wochen bzw. alle 8 Wochen^a <p>+</p> <p>Scheininjektionen gemäß Aflibercept-Therapieschema^c</p>	<p>Aflibercept 2 mg/0,05 ml IVOM</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aufbauphase: 5-mal 1 Injektion alle 4 Wochen ▪ Erhaltungsphase: 1 Injektion alle 8 Wochen^b <p>+</p> <p>Scheininjektionen gemäß Brolucizumab-Therapieschema^c</p>
<p>Dosisanpassungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anpassungen der Dosis und / oder Unterbrechungen waren aufgrund von UEs erlaubt <p>Notfallbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Laserfotokoagulation bei Krankheitsaktivität in beiden Behandlungsarmen ab Woche 36 möglich^d 		
<p>Vor- und Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ stabile Diabetes-Medikation innerhalb von 3 Monaten vor Randomisierung und im weiteren Studienverlauf ▪ panretinale Fotokoagulation nach Ermessen der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes im gesamten Studienverlauf erlaubt ▪ Nicht-Studienauge: jegliche Standardbehandlungen oder andere Therapien zur Behandlung eines DMÖ und anderer Erkrankungen waren zu jeder Zeit erlaubt <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <p>Studienauge:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ intra- oder periokulare Kortikosteroide (ausgenommen kurzzeitige Behandlung von UEs) ▪ Anti-VEGF-Therapie (ausgenommen Studienmedikation) ▪ Fokal/grid-Laserfotokoagulation (vor oder zum Zeitpunkt der ersten Identifikation einer Krankheitsaktivität) <p>systemisch:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anti-VEGF-Therapie ▪ jeglicher/s experimenteller/s Wirkstoff, Biologika oder Verfahren 		
KITE	<p>Brolucizumab 6 mg/0,05 ml IVOM</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aufbauphase: 5 x 1 Injektion alle 6 Wochen ▪ Erhaltungsphase: 1 Injektion alle 12 Wochen bzw. alle 8 Wochen^a (mit optionalem einmalig um 4 Wochen verlängertem Behandlungsintervall zu Woche 72)^e <p>+</p> <p>Scheininjektionen gemäß Aflibercept-Therapieschema^c</p>	siehe KESTREL
<p>Dosisanpassungen und Notfallbehandlung</p> <p>siehe KESTREL</p>		
<p>Vor- und Begleitbehandlung</p> <p>siehe KESTREL</p>		

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Brolucizumab vs. Aflibercept (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p>a. ab Woche 36 Injektionen alle 12 Wochen, falls die Prüferin bzw. der Prüfer in Woche 32 keine Krankheitsaktivität (basierend auf Sehschärfe und retinalen, anatomischen Parametern) festgestellt hat, andernfalls ab Woche 32 Injektionen alle 8 Wochen; Bei Krankheitsaktivität in Woche 36, 48, 60, 72 oder 84, wurde das Behandlungsintervall auf 8 Wochen reduziert</p> <p>b. Im Aflibercept-Arm war keine Anpassung des Behandlungsintervalls möglich.</p> <p>c. Um die Maskierung aufrecht zu erhalten, wurden in beiden Behandlungsarmen Scheininjektionen verabreicht, wenn im jeweils anderen Arm eine aktive Behandlung vorgesehen war.</p> <p>d. Kriterien für eine Notfallbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Sehschärfeverlust durch DMÖ ≥ 10 ETDRS-Buchstaben bei 2 aufeinanderfolgenden Visiten oder ▫ Sehschärfeverlust durch DMÖ ≥ 15 ETDRS-Buchstaben verglichen mit dem besten vorherigen Messwert und die aktuelle BCVA durfte nicht besser als zu Studienbeginn sein <p>Patientinnen und Patienten konnten die Laserfotokoagulation und die zugeteilte aktive Studienbehandlung bei der gleichen Visite erhalten. Die Studienbehandlung konnte fortgesetzt werden.</p> <p>e. Zu Woche 72 war im Brolucizumab-Arm eine einmalige Verlängerung des Injektionsintervalls um 4 Wochen möglich.</p> <p>BCVA: bestkorrigierte Sehschärfe; DMÖ: diabetisches Makulaödem; IVOM: intravitreale operative Medikamentenapplikation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor</p>	

Studiendesign

Die Studien KESTREL und KITE haben ein sehr ähnliches Studiendesign und werden nachfolgend – wenn nicht anders angegeben – gemeinsam beschrieben. Beide Studien sind doppelblinde RCTs zum Vergleich von Brolucizumab und Aflibercept.

In beide Studien wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2 und einem glykierten Hämoglobin (HbA1c) ≤ 10 % beim Screening sowie einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ eingeschlossen. Es wurde jeweils ein Auge als Studiauge ausgewählt. Die bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA) des Studiauges unter Verwendung von Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)-Sehtafeln musste zwischen 78 und 23 ETDRS-Buchstaben bei einem Abstand von 4 Metern liegen. Zudem musste das DMÖ eine Beteiligung der Fovea aufweisen und die retinale Schichtdicke musste ≥ 320 μm betragen. Sofern beide Augen geeignet waren, wurde das Auge mit dem schlechteren Visus als Studiauge ausgewählt. Standen medizinische oder lokale ethische Gründe dem entgegen, konnte die Prüferin bzw. der Prüfer auch das Auge mit dem besseren Visus auswählen. Aus den Unterlagen geht allerdings nicht hervor, bei wie vielen Patientinnen und Patienten beide Augen die Einschlusskriterien der Studien erfüllten und bei wie vielen davon das Auge mit dem besseren Visus ausgewählt wurde.

In der Studie KESTREL wurden insgesamt 566 Patientinnen und Patienten randomisiert im Verhältnis 1:1:1 entweder einer Behandlung mit Brolucizumab 6 mg (N = 189) oder Brolucizumab 3 mg (N = 190) oder Aflibercept (N = 187) zugeteilt. Der Brolucizumab-Arm mit einer Dosierung von 3 mg ist für die vorliegende Bewertung nicht relevant, da die Dosierung nicht entsprechend der Fachinformation [14] erfolgte. Die Randomisierung in der

Studie KESTREL erfolgte stratifiziert nach Abstammung (japanisch vs. nicht japanisch). In der Studie KITE wurden insgesamt 366 Patientinnen und Patienten randomisiert im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Brolucizumab (N = 179) oder Aflibercept (N = 187) zugeteilt. Die Randomisierung in der Studie KITE erfolgte stratifiziert nach Probennahme zur Feststellung der systemischen Exposition.

Im Interventionsarm (6 mg) der Studie KESTREL erhielten die Patientinnen und Patienten Brolucizumab entsprechend der Fachinformation [14]. Abweichend davon war in der Studie KITE im Brolucizumab-Arm zu Woche 72 eine optionale einmalige Verlängerung des Behandlungsintervalls um 4 Wochen möglich. Aflibercept wurde in den Studien KESTREL und KITE im Vergleichsarm jeweils nur bis Woche 52 entsprechend der Fachinformation [15] verabreicht. Gemäß Fachinformation kann das Behandlungsintervall nach 1 Jahr basierend auf dem funktionellen und / oder morphologischen Befund entsprechend einem „Treat and Extend“ Dosierungsschema verlängert oder bei Verschlechterung entsprechend verkürzt werden. In beiden Studien war eine Anpassung des Behandlungsintervalls von Aflibercept allerdings nicht möglich.

Primärer Endpunkt in beiden Studien war die Veränderung der BCVA zu Woche 52 gegenüber Baseline. Darüber hinaus wurden in beiden Studien patientenrelevante Endpunkte zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen erhoben.

Auswertungszeitpunkte

Für beide Studien liegen im Dossier des pU jeweils Daten einer Interimsanalyse zu Woche 52 und der finalen Analyse zu Woche 100 vor. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden in Übereinstimmung mit dem Vorgehen des pU die Auswertungen zu Woche 52 herangezogen, da Aflibercept danach nicht mehr entsprechend der Fachinformation verabreicht wurde (siehe oben). Ungeachtet dessen zeigen sich zu Woche 100 weder positive noch negative Effekte für Brolucizumab im Vergleich zu Aflibercept.

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Brolucizumab vs. Aflibercept

Studie Charakteristikum Kategorie	KESTREL		KITE	
	Brolucizumab	Aflibercept	Brolucizumab	Aflibercept
	N ^a = 189	N ^a = 187	N ^a = 179	N ^a = 181
Alter [Jahre], MW (SD)	62 (10)	64 (10)	62 (11)	62 (9)
Geschlecht [w / m], %	42 / 58	33 / 67	33 / 67	36 / 64
Abstammung, n (%)				
weiß	158 (84)	152 (81)	133 (74)	132 (73)
schwarz oder afroamerikanisch	4 (2)	7 (4)	3 (2)	1 (1)
asiatisch	25 (13)	26 (14)	43 (24)	48 (27)
andere	2 (1)	2 (1) ^b	0 (0)	0 (0)
Diabetestyp, n (%)				
Typ 1	12 (6)	6 (3)	19 (11)	7 (4)
Typ 2	177 (94)	181 (97)	160 (89)	174 (96)
HbA1c [%], MW (SD)	7,7 (1,1)	7,4 (1,1)	7,5 (1,2)	7,5 (1,2)
Krankheitsdauer: Zeit seit der DMÖ Diagnose [Monate], MW (SD)	9,4 (19,5)	9,6 (24,2)	10,4 (16,6)	9,9 (20,7)
BCVA [ETDRS-Buchstaben], MW (SD)	66,6 (9,7)	65,2 (12,4)	66,0 (10,8)	63,7 (11,7)
BCVA-Kategorie, n (%)				
< 60 ETDRS-Buchstaben	36 (19)	41 (22)	42 (23)	50 (28)
≥ 60 ETDRS-Buchstaben	153 (81) ^b	146 (78) ^b	137 (77) ^b	131 (72) ^b
Art des Makulaödems, n (%)				
fokal	59 (31)	48 (26)	63 (35)	66 (36)
diffus	127 (67)	134 (72)	115 (64)	109 (60)
fehlender Wert	3 (2)	5 (3)	1 (1)	6 (3)
CSFT [µm], MW (SD)	453,1 (123,4)	475,6 (135,8)	481,1 (132,5)	484,4 (134,6)
Therapieabbruch, n (%)	25 (13,2)	18 (9,6)	19 (10,6)	15 (8,3)
Studienabbruch, n (%)	18 (9,5)	15 (8,0)	17 (9,5)	12 (6,6)
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.				
b. eigene Berechnung				
BCVA: bestkorrigierte Sehschärfe; CSFT: Foveadicke; DMÖ: diabetisches Makulaödem; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; HbA1c: glykiertes Hämoglobin; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich				

Die demografischen Charakteristika sind zwischen den beiden Studien KESTREL und KITE sowie zwischen deren Studienarmen weitgehend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren größtenteils weißer Abstammung und im Mittel über 60 Jahre alt. Weniger als die Hälfte der Patientinnen und Patienten waren Frauen. Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten hatte einen Diabetes mellitus Typ 2 und einen mittleren HbA1c von 7,4 bis 7,7. Die mittlere Zeit seit

der DMÖ-Diagnose betrug etwa 10 Monate und über 70 % der Patientinnen und Patienten hatten eine BCVA von mehr als 60 ETDRS-Buchstaben.

Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch lag in den Behandlungsrmen bei etwa 10 %, der Anteil an Studienabbrüchen bei < 10 %.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 9 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Brolucizumab vs. Aflibercept

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
KESTREL	ja	ja	ja	nein	ja	ja	niedrig
KITE	ja	ja	ja	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass Brolucizumab und Aflibercept bis Woche 52 gemäß Fachinformation verabreicht wurden. Im Falle eines Therapieabbruchs, sei eine alternative Therapie des DMÖ möglich gewesen, was den Empfehlungen der deutschen Fachgesellschaften zur Therapie des DMÖ entspreche. Hinsichtlich der demografischen und anderen Charakteristika seien die Patientinnen und Patienten der Studien laut pU vergleichbar mit der Patientenpopulation in Deutschland, die eine Anti-VEGF-Therapie erhielten. Weiterhin wurden gemäß Angabe des pU in den Subgruppenanalysen nach dem Merkmal Region keine statistisch signifikanten Effekte festgestellt. Daher geht der pU von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext aus.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - BCVA (gemessen mittels ETDRS-Sehtafeln)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 [NEI VFQ-25])
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs)
 - intraokulare Entzündung (erhoben über präspezifizierte Liste bevorzugter Begriffe [PTs] des pU, UEs)
 - intraokulare Entzündung (erhoben über präspezifizierte PT-Liste des pU, SUEs)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 B) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Brolucizumab vs. Aflibercept

Studie	Endpunkte							
	Gesamtmortalität	BCVA	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (NEI VFQ-25)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Intraokulare Entzündung ^a (UEs)	Intraokulare Entzündung ^a (SUEs)	Weitere spezifische UEs
KESTREL	ja	ja	ja	ja ^b	ja ^b	ja	ja	nein ^c
KITE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^c

a. erhoben über präspezifizierte PT-Liste des pU; enthält u. a. die PTs Iritis, Iridozyklitis, Uveitis, Augenentzündung, retinale Vasculitis und Vorderkammerflackern
b. enthält Ereignisse der Grunderkrankung (PT Diabetisches Retinaödem); in der vorliegenden Datensituation sind die Auswertungen jedoch verwertbar und für die Nutzenbewertung geeignet, da dieses Ereignis nur vereinzelt auftrat
c. Es wurden keine weiteren spezifischen UEs basierend auf den in den relevanten Studien aufgetretenen unerwünschten Ereignissen identifiziert.

BCVA: bestkorrigierte Sehschärfe; NEI: National Eye Institute; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VFQ-25: Visual Function Questionnaire-25

Anmerkungen zu Endpunkten

BCVA

Die BCVA wurde in beiden Studien mittels ETDRS-Sehtafeln [16,17] gemessen. Die Sehtafel besteht aus 14 Sehzeichenreihen mit jeweils 5 Buchstaben und ist somit aus insgesamt 70 Buchstaben aufgebaut. Die Größe der Buchstaben nimmt mit jeder Reihe ab.

Der Sehtest wurde mit einem Abstand von 4 Metern von der ETDRS-Sehtafel durchgeführt. Falls weniger als 20 Buchstaben von der Sehtafel korrekt abgelesen werden konnten, wurde der Abstand auf 1 Meter verringert. Wenn weder bei 4 noch bei 1 Meter Abstand mindestens 1 Buchstabe korrekt gelesen werden konnte, waren weitere Tests vorgesehen, wenn der jeweils vorherige Test nicht bestanden wurde: Erkennen der Anzahl an gezeigten Fingern, Erkennen von Handbewegungen und Lichtwahrnehmung.

Die BCVA ergibt sich bei einem Abstand von 4 Metern aus der Anzahl der korrekt gelesenen Buchstaben plus 30. Bei einem Abstand von 1 Meter ergibt sich die BCVA unmittelbar aus der Anzahl der korrekt gelesenen Buchstaben. Die BCVA kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen, wobei höhere Werte eine bessere Sehschärfe bedeuten.

Der pU legt sowohl Auswertungen zur Verbesserung als auch zur Verschlechterung der BCVA vor. Da im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß Stellungnahme zur Therapie des DMÖ [18] eine Behandlung mit intravitrealen Medikamenten wie Brolucizumab bzw. Aflibercept nur dann erfolgen soll, wenn eine positive Beeinflussung des Befundes erwartet werden kann, ist primär eine Auswertung zur Verbesserung der BCVA relevant. Entsprechend der in den Nutzenbewertungen von Ocriplasmin [19,20] dargestellten Gründe wird für die vorliegende Nutzenbewertung die Responderanalyse zur Verbesserung um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben (entspricht 2 Zeilen) herangezogen. Die Responderanalyse zur Verbesserung um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben (entspricht 3 Zeilen) wird ergänzend dargestellt. Gemäß Studienprotokoll wurden neben den Patientinnen und Patienten mit einer Steigerung der BCVA um ≥ 10 bzw. ≥ 15 ETDRS-Buchstaben auch diejenigen als Responder gewertet, die zu einer Erhebung nach Baseline eine BCVA von ≥ 84 ETDRS-Buchstaben aufwiesen. Gemäß pU wird dadurch der Deckeneffekt berücksichtigt, der bei relativ guter Ausgangsfunktion auftreten kann [18]. Der pU macht jedoch keine Angaben darüber, wie viele Patientinnen und Patienten aufgrund dieses Kriteriums als Responder in die Analyse eingingen.

NEI VFQ-25

Der NEI VFQ-25 ist ein Fragebogen zur Messung der visusbezogenen Lebensqualität [21]. Der Fragebogen besteht aus insgesamt 26 Items und 12 Subskalen, von denen 25 Items (11 Subskalen) sich auf das Sehvermögen beziehen und 1 Item (1 Subskala) die allgemeine Gesundheit adressiert. Der Summenscore wird aus dem Mittelwert der gemittelten Scores der Subskalen berechnet. Dabei wird das Item / die Subskala zur allgemeinen Gesundheit nicht einbezogen. Der Summenscore kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen, wobei höhere Werte eine bessere visusbezogene Lebensqualität bedeuten.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die Responderanalyse zur Verbesserung des Summenscores um ≥ 15 Punkte herangezogen, da dies, wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [22] erläutert, hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet. Zu den Subskalen legt der pU nur stetige Auswertungen vor. Bei diesen Auswertungen zu den Subskalen zeigt sich (wie auch im Summenscore der Responderanalyse) jeweils kein statistisch signifikanter und relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Brolucizumab vs. Aflibercept

Studie	Studienebene	Endpunkte							
		Gesamtmortalität	BCVA	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (NEI VFQ-25)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Intraokulare Entzündung ^a (UEs)	Intraokulare Entzündung ^a (SUEs)	Weitere spezifische UEs
KESTREL	N	N	H ^b	H ^b	N	N	N	N	–
KITE	N	N	H ^b	H ^b	N	N	N	N	–

a. erhoben über präspezifizierte PT-Liste des pU; enthält u. a. die PTs Iritis, Iridozyklitis, Uveitis, Augenentzündung, retinale Vasculitis und Vorderkammerflackern
b. hoher Anteil an fehlenden Werten, die mittels LOCF ersetzt wurden oder als Non-Responder gewertet wurden

BCVA: bestkorrigierte Sehschärfe; H: hoch; LOCF: Last Observatiopn Carried Forward; N: niedrig; NEI: National Eye Institute; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VFQ-25: Visual Function Questionnaire-25

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtmortalität sowie zu allen Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen wird in beiden Studien jeweils als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt BCVA und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (NEI VFQ-25) wird in beiden Studien jeweils wegen des hohen Anteils ersetzter Werte, die mittels Last Observation carried forward (LOCF) ersetzt oder als Non-Responder gewertet wurden, als hoch bewertet.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 12 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Brolucizumab mit Aflibercept bei Erwachsenen mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Der pU hat den Test auf Heterogenität zwischen den Studien KESTREL und KITE anhand des Effektmaßes Odds Ratio (OR) gerechnet. Daher wurden für die Endpunkte Gesamtmortalität, BCVA (Verbesserung um ≥ 10 bzw. ≥ 15 ETDRS-Buchstaben), NEI VFQ-25 (Summenscore, Verbesserung um ≥ 15 Punkte), SUEs und Abbruch wegen UEs sowie für die entsprechenden Subgruppenanalysen eigene Tests auf Heterogenität basierend auf dem Effektmaß relatives Risiko (RR) gerechnet.

Die Forest Plots der selbst berechneten Metaanalysen finden sich in Anhang B. Tabellen zu häufigen UEs, SUEs und Abbruch wegen UEs sind in Anhang C dargestellt.

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Brolucizumab vs. Aflibercept (mehreseitige Tabelle)

Zeitpunkt Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Brolucizumab		Aflibercept		Brolucizumab vs. Aflibercept RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Woche 52					
Mortalität					
Gesamtmortalität					
KESTREL	189	5 (2,6)	187	2 (1,1)	2,47 [0,49; 12,59]; 0,275
KITE	179	3 (1,7)	181	2 (1,1)	1,52 [0,26; 8,97]; 0,646
Gesamt ^a					2,00 [0,61; 6,58]; 0,255
Morbidität					
BCVA (Verbesserung um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben ^b)					
KESTREL	189	99 (52,4)	187	107 (57,2)	0,92 [0,76; 1,10]; 0,347
KITE	179	110 (61,5)	181	106 (58,6)	1,05 [0,89; 1,24]; 0,576
Gesamt ^a					0,98 [0,87; 1,11]; 0,771
BCVA (Verbesserung um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben ^b), ergänzend dargestellt					
KESTREL	189	70 (37,0)	187	74 (39,6)	0,94 [0,72; 1,21]; 0,613
KITE	179	83 (46,4)	181	68 (37,6)	1,23 [0,97; 1,58]; 0,092
Gesamt					1,08 [0,90; 1,29]; 0,405
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
NEI VFQ-25 ^c (Summenscore, Verbesserung um ≥ 15 Punkte ^d)					
KESTREL	188	46 (24,5)	187	43 (23,0)	1,06 [0,74; 1,53]; 0,737
KITE	178	37 (20,8)	181	33 (18,2)	1,14 [0,75; 1,74]; 0,542
Gesamt ^a					1,10 [0,83; 1,44]; 0,510
Nebenwirkungen^e					
UEs (ergänzend dargestellt)					
KESTREL	189	155 (82,0)	187	148 (79,1)	–
KITE	179	136 (76,0)	181	146 (80,7)	–

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Brolucizumab vs. Aflibercept (mehreseitige Tabelle)

Zeitpunkt Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Brolucizumab		Aflibercept		Brolucizumab vs. Aflibercept RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
SUEs					
KESTREL	189	37 (19,6)	187	43 (23,0)	0,85 [0,58; 1,26]; 0,419
KITE	179	34 (19,0)	181	40 (22,1)	0,86 [0,57; 1,29]; 0,467
Gesamt ^a					0,86 [0,65; 1,13]; 0,277
Abbruch wegen UEs					
KESTREL	189	4 (2,1)	187	7 (3,7)	0,57 [0,17; 1,90]; 0,356
KITE	179	10 (5,6)	181	8 (4,4)	1,26 [0,51; 3,13]; 0,612
Gesamt ^a					0,94 [0,46; 1,91]; 0,856
intraokulare Entzündung ^{f, g} (UEs)					
KESTREL	189	7 (3,7)	187	1 (0,5)	6,93 [0,86; 55,74]; 0,069
KITE	179	4 (2,2)	181	3 (1,7)	1,35 [0,31; 5,94]; 0,693
Gesamt ^a					2,75 [0,88; 8,60]; 0,081
intraokulare Entzündung ^{f, h} (SUEs)					
KESTREL	189	0 (0,0)	187	0 (0,0)	n. e.
KITE	179	1 (0,6)	181	1 (0,6)	1,01 [0,06; 16,04]; 0,994
Gesamt ^a					1,01 [0,06; 16,04]; 0,994
<p>a. eigene Berechnung, Metaanalyse mit Modell mit festem Effekt nach Mantel-Haenszel; Test auf Homogenität basierend auf dem Effektmaß RR</p> <p>b. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme der BCVA um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben (bzw. ergänzend dargestellt ≥ 15 ETDRS-Buchstaben) im Vergleich zum Studienbeginn zu Woche 52 bei einer Skalenspannweite von 0 bis 100. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik.</p> <p>c. Zu den Subskalen legt der pU nur stetige Auswertungen vor. Bei diesen zeigt sich ebenfalls jeweils kein statistisch signifikanter und relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>d. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme des NEI VFQ-25 Summenscores um ≥ 15 Punkte (≥ 15 % der Skalenspannweite) im Vergleich zum Studienbeginn zu Woche 52 bei einer Skalenspannweite von 0 bis 100. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>e. enthält Ereignisse der Grunderkrankung (PT Diabetisches Retinaödem); Auswertung dennoch für die Nutzenbewertung geeignet, da dieses Ereignis nur vereinzelt auftrat</p> <p>f. erhoben über präspezifizierte PT-Liste des pU</p> <p>g. In der Studie KESTREL sind die PTs Iritis, Uveitis, Augenentzündung und retinale Vasculitis aufgetreten, in der Studie KITE die PTs Iridozyklitis, Uveitis und Vorderkammerflackern.</p> <p>h. In der Studie KESTREL sind keine Ereignisse aufgetreten, in der Studie KITE ist der PT Uveitis aufgetreten.</p> <p>BCVA: bestkorrigierte Sehschärfe; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NEI: National Eye Institute; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VFQ-25: Function Questionnaire-25</p>					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für die Endpunkte Gesamtmortalität sowie für alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen maximal Belege und für den Endpunkt BCVA und die gesundheitsbezogene Lebensqualität (NEI VFQ-25) aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich in der Metaanalyse der Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Brolucizumab im Vergleich zu Aflibercept, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

BCVA

Für den Endpunkt BCVA (Verbesserung um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben) zeigt sich in der Metaanalyse der Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Brolucizumab im Vergleich zu Aflibercept, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

NEI VFQ-25

Für den Summenscore des NEI VFQ-25 (Verbesserung um ≥ 15 Punkte) zeigt sich in der Metaanalyse der Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Brolucizumab im Vergleich zu Aflibercept, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, Abbruch wegen UEs, intraokulare Entzündung (UEs) und intraokulare Entzündung (SUEs)

Für die Endpunkte SUEs, Abbruch wegen UEs, intraokulare Entzündung (UEs) und intraokulare Entzündung (SUEs) zeigt sich jeweils in der Metaanalyse der Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Brolucizumab im Vergleich zu Aflibercept, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant:

- Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- BCVA (≤ 65 ETDRS-Buchstaben vs. > 65 ETDRS-Buchstaben)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Für die in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte wurde gemäß der beschriebenen Methodik keine relevante Effektmodifikation durch das Alter, das Geschlecht oder die BCVA identifiziert.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [22].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Brolucizumab vs. Aflibercept

Endpunktkategorie Endpunkt	Brolucizumab vs. Aflibercept Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	2,6 % und 1,7 % vs. 1,1 % RR: 2,00 [0,61; 6,58] p = 0,255	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
BCVA (Verbesserung um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben)	52,4 % und 61,5 % vs. 57,2 % und 58,6 % RR: 0,98 [0,87; 1,11] p = 0,771	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
NEI VFQ-25 (Summenscore, Verbesserung um ≥ 15 Punkte)	24,5 % und 20,8 % vs. 23,0 % und 18,2 % RR: 1,10 [0,83; 1,44] p = 0,510	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	19,6 % und 19,0 % vs. 23,0 % und 22,1 % RR: 0,86 [0,65; 1,13] p = 0,277	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	2,1 % und 5,6 % vs. 3,7 % und 4,4 % RR: 0,94 [0,46; 1,91] p = 0,856	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
intraokulare Entzündung (UEs)	3,7 % und 2,2 % vs. 0,5 % und 1,7 % RR: 2,75 [0,88; 8,60] p = 0,081	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
intraokulare Entzündung (SUEs)	0 % und 0,6 % vs. 0 % und 0,6 % RR: 1,01 [0,06; 16,04] p = 0,994	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>BCVA: bestkorrigierte Sehschärfe; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; NEI: National Eye Institute; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VFQ-25: Function Questionnaire-25</p>		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 14 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 14: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Brolucizumab im Vergleich zu Aflibercept

Positive Effekte	Negative Effekte
–	–

In der Gesamtschau zeigen sich weder positive noch negative Effekte für Brolucizumab im Vergleich zu Aflibercept.

Zusammenfassend gibt es für Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Brolucizumab gegenüber Aflibercept, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Tabelle 15 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Brolucizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 15: Brolucizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ ^b bei Erwachsenen	Ranibizumab oder Aflibercept	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ eine Beteiligung der Fovea aufweisen. Es wird vorausgesetzt, dass ein klinisch signifikantes Makulaödem nach ETDRS-Kriterien vorliegt.</p> <p>DMÖ: diabetisches Makulaödem; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der Systemorganklasse (SOC) Erkrankungen der Nieren und Harnwege (UEs) einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen ableitet. Das Ausmaß des Effektes ist bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt jedoch nicht mehr als geringfügig.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung DMÖ stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Brolucizumab [14] als erwachsene Patientinnen und Patienten mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ.

In der vorliegenden Bewertung wird auf Basis von Angaben des G-BA davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ eine Beteiligung der Fovea aufweisen. Es wird vorausgesetzt, dass ein klinisch signifikantes Makulaödem nach ETDRS-Kriterien vorliegt.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der therapeutische Bedarf liegt laut pU in weiteren Behandlungsoptionen, mit denen die Sehschärfe und die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten mit DMÖ verbessert werden kann.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU ermittelt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte (siehe Tabelle 16):

Tabelle 16: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Prävalenz der Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus in der GKV	–	7 482 170– 9 175 969
2	Erwachsene mit Diabetes mellitus in der GKV	99,40	7 437 603– 9 121 312
3	Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ in der GKV	2,30– 5,04	171 065– 459 624

DMÖ: diabetisches Makulaödem; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1: Prävalenz der Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus in der GKV

Als Untergrenze für die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus verwendet der pU als Ausgangspunkt eine Prävalenz von 9,81 % aus dem Bezugsjahr 2015 gemäß einer

Analyse gesamtdeutscher vertragsärztlicher Abrechnungsdaten von Goffrier et al. (2017) [23]. Auf Grundlage der in der Analyse angegebenen Prävalenzen berechnet der pU den jährlichen Anstieg der Prävalenz derjenigen mit Diabetes mellitus zum jeweiligen Vorjahr für die Jahre 2010 bis 2015. Daraus ergibt sich ein minimaler jährlicher Anstieg von 0,05 %-Punkten und ein maximaler jährlicher Anstieg von 0,28 %-Punkten. Unter der Annahme eines niedrigen Wachstums mit einem jährlichen Anstieg um 0,05 %-Punkte und der Anzahl der im jeweiligen Jahr Versicherten in der GKV [24] rechnet der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus in der GKV bis zum Jahr 2022 hoch (10,16 %). Er geht für die Untergrenze von 7 482 170 Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus in der GKV im Jahr 2022 aus.

Als Obergrenze für die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus zitiert er die Daten des Arbeitspapiers des IQWiG in der Version 1.1 (2019) zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation für die Indikation Diabetes mellitus Typ 2 [25] und ermittelt eine Prävalenz von 9,94 % für das Bezugsjahr 2013. Die Patientenzahlen basieren auf Versorgungsdaten der GKV, die vor dem Hintergrund der Datentransparenzverordnung (DaTraV) beim ehemaligen Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information [(DIMDI); heute Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)] ausgewertet wurden. Unter der Annahme eines hohen Wachstums mit einem jährlichen Anstieg um 0,28 %-Punkte [23] und der Anzahl der im jeweiligen Jahr Versicherten in der GKV [24] rechnet der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus in der GKV bis zum Jahr 2022 hoch (12,46 %). Er geht für die Obergrenze von 9 175 969 Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus in der GKV im Jahr 2022 aus.

Schritt 2: Erwachsene mit Diabetes mellitus in der GKV

Aus der GKV-Routinedatenanalyse des IQWiG [25] sowie einer Publikation von Rosenbauer et al. (2019), bezogen ausschließlich auf Diabetes mellitus Typ 1 [26], summiert der pU die Anteile der über 18-Jährigen mit Diabetes mellitus Typ 1 bis 3 und nicht näher bezeichnetem Diabetes mellitus. Er errechnet insgesamt einen Anteil von 99,40 % Erwachsenen mit Diabetes mellitus in der GKV. Angewendet auf das Ergebnis aus Schritt 1 errechnet der pU eine Spanne von 7 437 603 bis 9 121 312 Erwachsenen mit Diabetes mellitus in der GKV.

Schritt 3: Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ in der GKV

Der pU entnimmt aus 2 Publikationen [27,28] eine Spanne von 2,30 % bis 5,04 % für Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ in der GKV.

Die Untergrenze entnimmt der pU einer Publikation mit Ergebnissen der deutschen Gutenberg Health Study (GHS) von Raum et al. (2015) [27]. Die GHS ist eine monozentrische, prospektive bevölkerungsbasierte Kohortenstudie mit 15 010 deutschen Teilnehmerinnen und Teilnehmern im Alter von 35 bis 74 Jahren. Als Diabetiker bzw. Diabetikerin wurden solche klassifiziert, bei denen ein Diabetes mellitus durch den Arzt bzw. die Ärztin diagnostiziert wurde, bei denen eine Therapie gegen Diabetes mellitus bekannt war oder bei denen der HbA1c-Wert $\geq 6,5$ % betrug. In der Studie wurden Fundusfotografien durchgeführt und das Stadium einer

diabetischen Retinopathie anhand vereinfachter Kriterien der ETDRS bestimmt. Von insgesamt 1124 Diabetikerinnen und Diabetikern wurden 2,30 % mit diabetischer Makulopathie identifiziert. Eine diabetische Makulopathie wurde hierbei wie folgt definiert: Exsudat, Ödem, Einblutung, Microaneurysma angrenzend an die Fovea.

Die Obergrenze entnimmt der pU einer Studie von Michelson et al. aus dem Jahr 2020 [28]. In dieser Studie wurden 1538 Diabetikerinnen und Diabetiker aus 17 deutschen Diabetespraxen im Zeitraum vom 2. August 2017 bis 30. November 2018 mithilfe eines mobilen Teleaugenkonsils über augenärztliche Fernbefundung und anhand von mobilen Optische Kohärenztomografie(OCT)-Geräten auf das Vorkommen eines DMÖ untersucht. Bei insgesamt 10,1 % der Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus wurde ein DMÖ festgestellt. Bei 50 % der Patientinnen und Patienten mit DMÖ wurde in der Studie eine retinale Dicke von $> 363 \mu\text{m}$ gemessen, welche einem Anteil von 5,04 % an den Diabetikerinnen und Diabetikern entspricht. Eine Netzhautdicke von $> 300 \mu\text{m}$ galt laut der Studie als behandlungsbedürftig.

Angewendet auf das Ergebnis aus Schritt 2 ergeben sich 171 065 bis 459 624 Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Angaben des pU sind rechnerisch nachvollziehbar. Bestehende Unsicherheiten werden im Folgenden beschrieben.

Zu Schritt 1: Prävalenz der Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus in der GKV

Es ist nachvollziehbar, dass der pU die Prävalenzdaten für Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus aus früheren Jahren auf das Jahr 2022 hochrechnet. Der angenommene jährliche Anstieg für die Unter- und Obergrenze bis zum Jahr 2022 basiert auf der Prävalenz derjenigen mit Diabetes mellitus für die Bezugsjahre 2009 bis 2015 aus der Analyse von Goffrier et al. (2017) [23]. Es besteht Unsicherheit dahin gehend, ob der punktuelle, jährliche Anstieg in den Bezugsjahren 2009 bis 2015 von 0,05 %-Punkten bzw. 0,28 %-Punkten in gleichem Maße auf die Folgejahre bis zum Jahr 2022 fortzuschreiben ist.

Zu Schritt 3: Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ in der GKV

Wie der pU bereits ausführt, wurden in der Studie von Raum et al. (2015) [27] ausschließlich Fundusfotografien als Diagnosemethode für die diabetische Makulopathie verwendet. Aktuell ist gemäß der Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft e. V. und des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands e. V. zur Therapie des DMÖ mit Stand August 2019 u. a. zusätzlich eine OCT als Diagnoseinstrument unverzichtbar [18]. Es ist daher nicht auszuschließen, dass möglicherweise nicht alle Patientinnen und Patienten mit einer diabetischen Makulopathie erkannt wurden, da mit einem OCT eine höhere Sensitivität als mit Fundusfotografien vorliegt. Da außerdem keine Visusmessungen durchgeführt wurden, ist nicht auszuschließen, dass Patientinnen und Patienten ohne Visusbeeinträchtigung enthalten sind. Außerdem verwendet der pU den Anteil

von 2,30 % derjenigen mit einer diabetischen Makulopathie als Annäherung für diejenigen mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ. Es besteht Unsicherheit, ob die in der Studie gewählte Definition der diabetischen Makulopathie (vereinfachte ETDRS-Kriterien) den im vorliegenden Anwendungsgebiet vorausgesetzten ETDRS-Kriterien für ein klinisch signifikantes Makulaödem entspricht.

Die Obergrenze hat der pU einer Studie von Michelson et al. (2020) [28] entnommen. Für die Herleitung der Zielpopulation wurde aus der Studie [28] der Anteil von 50 % der Patientinnen und Patienten mit DMÖ und einer retinalen Dicke von $> 363 \mu\text{m}$ herangezogen (5,04 %). Der pU weist in dem Zusammenhang darauf hin, dass eine Korrelation zwischen der zentralen retinalen Dicke sowie der bestmöglich korrigierten Sehschärfe (Best Corrected Visual Acuity) gezeigt wurde [29,30]. Es ist darauf hinzuweisen, dass in der Studie bei einer retinalen Dicke von $> 300 \mu\text{m}$ bei 7,1 % und insgesamt bei 10,1 % der Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus ein DMÖ festgestellt wurde. Der Anteil derjenigen mit Diabetes mellitus und DMÖ kann somit auch höher liegen, je nachdem bei welcher retinalen Dicke eine Behandlungsbedürftigkeit angenommen wird. In der Studie wurden jedoch keine Visusmessungen durchgeführt, weshalb nicht ausgeschlossen werden kann, dass auch Patientinnen und Patienten ohne Visusbeeinträchtigung enthalten sind.

Einordnung in vergangenes Verfahren

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation im aktuellen Verfahren (171 065–459 624) liegt höher als im vergangenen Verfahren von Aflibercept aus dem Jahr 2014 (128 346–132 357) [31]. Dies beruht auf aktuelleren Daten für die Prävalenz der Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus sowie einer höheren Obergrenze für den Anteil mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ im aktuellen Verfahren (5,04 % versus 2,64 % [31]). Die Datenbasis im vorliegenden Verfahren ist zwar aktueller und basiert auf Daten aus Deutschland. Jedoch beziehen sich die in Schritt 3 verwendeten Anteilswerte nicht auf Patientinnen und Patienten mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ. Im vergangenen Verfahren von Aflibercept aus dem Jahr 2014 [31] wurde eine Spanne von 2,56 % bis 2,64 % für den Anteil mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ aus 2 internationalen Studien verwendet: In der Publikation von Petrella et al. (2012 [32]) wurde eine repräsentative kanadische Kohorte von Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus in den Jahren 2008 und 2009 untersucht, woraus sich eine Prävalenz von 2,56 % ergab. Minassian et al. (2012 [33]) werteten die Daten des Diabetic Retinopathy Screening Service for Wales aus den Jahren 2004 bis 2005 aus und ermittelten eine Prävalenz von 2,64 %. Unter Berücksichtigung der Anteile zu Schritt 3 aus dem vergangenen Verfahren [31] von 2,56 % bis 2,64 % ergibt sich nach eigener Berechnung eine Anzahl von 190 394 bis 240 792 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht von einem steigenden Trend bezüglich der Inzidenz und Prävalenz derjenigen mit Diabetes mellitus bzw. der Patientinnen und Patienten mit Visusbeeinträchtigung infolge eines

DMÖ in den nächsten 5 Jahren aus. Er berechnet analog zur Herleitung der Zielpopulation auf Basis der Analyse von Goffrier et al. (2017) [23] und den Daten des Arbeitspapiers des IQWiG [25] und der Annahme eines niedrigen bzw. hohen Wachstums mit jährlichem Anstieg der Inzidenzen und Prävalenzen bis zum Jahr 2027. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ wurde als gleichbleibend angenommen.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 17 in Verbindung mit Tabelle 18.

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

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

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

- Ranibizumab oder Aflibercept

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 initiiert. Brolucizumab wird mit 5 aufeinanderfolgenden 6-wöchigen Injektionen, Ranibizumab mit 3 oder mehr monatlichen Injektionen und Aflibercept mit 5 aufeinanderfolgenden monatlichen Injektionen initiiert und je nach Krankheitsaktivität in unterschiedlichen Behandlungsintervallen fortgesetzt, woraus sich Unter- sowie Obergrenzen der Anzahl der Behandlungen pro Jahr ergeben [14,15,34].

Der pU gibt für Brolucizumab für das 1. Jahr eine Anzahl von 6 bis 7 Behandlungen und für die Folgejahre 1 bis 6 Behandlungen pro Jahr an. Für die Untergrenzen der Folgejahre geht der pU offenbar von einem Treat-and-Extend-Schema aus (siehe Abbildung 3-2 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 für die Folgejahre führt. Gemäß Fachinformation [14] sollte bei Patientinnen und Patienten ohne Krankheitsaktivität eine Behandlung alle 12 Wochen (3 Monate) in Betracht gezogen werden (entsprechend 4 Behandlungen pro Jahr). Optional kann der Arzt bzw. die Ärztin gemäß Fachinformation von Brolucizumab [14], basierend auf der Krankheitsaktivität, die Behandlungsintervalle individuell festlegen. Für die Obergrenzen geht der pU im 1. Jahr und in den Folgejahren bei Patientinnen und Patienten mit Krankheitsaktivität gemäß Fachinformation [14] korrekt von einer Behandlung alle 8 Wochen (2 Monate) aus.

Für Ranibizumab gibt der pU korrekt für das 1. Jahr eine Anzahl von 6 bis 12 Behandlungen und für die Folgejahre 1 bis 12 Behandlungen pro Jahr an.

Für Aflibercept gibt der pU korrekt für das 1. Jahr eine Anzahl von 8 Behandlungen und für die Folgejahre 1 bis 6 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 [14,15,34].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Brolucizumab und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.03.2022 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Laut pU fallen bei der Anwendung von Brolucizumab, Ranibizumab und Aflibercept jeweils die gleichen zusätzlich notwendigen 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). Die Angaben des pU zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind weitestgehend nachvollziehbar. Die Anzahl der Anwendungen pro Jahr für Brolucizumab kann abweichen (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 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 19 in Abschnitt 4.4.

Der pU ermittelt für Brolucizumab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in einer Spanne von 7144,44 € bis 9078,09 € für das 1. Jahr und 1190,74 € bis 7781,22 € für die Folgejahre. Für Ranibizumab ermittelt er Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in einer Spanne von 8171,70 € bis 17 616,96 € für das 1. Jahr und 1361,95 € bis 17 616,96 € für die Folgejahre. Für Aflibercept ermittelt er Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in einer Spanne von 9657,20 € bis 10 506,24 € für das 1. Jahr und 1207,15 € bis 7879,68 € für die Folgejahre.

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

Für Brolucizumab sind die angegebenen Jahrestherapiekosten für das 1. Jahr plausibel. Für die Folgejahre sind die Untergrenzen der Jahrestherapiekosten aufgrund der vom pU offenbar gemäß dem Treat-and-Extend-Schema angesetzten Anzahlen der Behandlungen im Vergleich mit den Angaben in der Fachinformation unterschätzt (siehe Abschnitt 3.2.1), während die Obergrenzen plausibel sind. Für die Folgejahre können die Untergrenzen der Jahrestherapiekosten abweichen, da die Behandlungsintervalle optional individuell festgelegt [14] werden können.

Die angegebenen Jahrestherapiekosten für Ranibizumab und Aflibercept sind jeweils plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU benennt u. a. korrekt die Kontraindikationen gemäß Fachinformation [14]. Er geht aufgrund des ähnlichen Wirkprinzips und eines ähnlichen Sicherheitsprofils des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien davon aus, dass nur ein Teil der Patientinnen und Patienten mit Brolucizumab behandelt werden wird und der andere Teil Aflibercept bzw. Ranibizumab erhalten wird. Es sei denkbar, dass ein Wechsel zwischen den Arzneimitteln stattfindet. Dieser Wechsel sei zu jedem der 3 Arzneimittel gleichermaßen zu erwarten und daher dürften sich gemäß pU am jeweiligen Versorgungsanteil insgesamt keine Änderungen ergeben.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Brolucizumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet: Brolucizumab wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 17 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 17: Brolucizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ ^b bei Erwachsenen	Ranibizumab oder Aflibercept	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ eine Beteiligung der Fovea aufweisen. Es wird vorausgesetzt, dass ein klinisch signifikantes Makulaödem nach ETDRS-Kriterien vorliegt.</p> <p>DMÖ: diabetisches Makulaödem; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 18: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patienten-gruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Brolucizumab	Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ ^b bei Erwachsenen	171 065–459 624	Im Vergleich mit dem vergangenen Verfahren von Aflibercept aus dem Jahr 2014 [31] beziehen sich die in Schritt 3 verwendeten Anteilswerte nicht auf Patientinnen und Patienten mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ. Unter Berücksichtigung der Anteile zu Schritt 3 aus dem vergangenen Verfahren [31] von 2,56 % [32] bis 2,64 % [33] ergibt sich nach eigener Berechnung eine Anzahl von 190 394 bis 240 792 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.
<p>a. Angabe des pU</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ eine Beteiligung der Fovea aufweisen. Es wird vorausgesetzt, dass ein klinisch signifikantes Makulaödem nach ETDRS-Kriterien vorliegt.</p> <p>DMÖ: diabetisches Makulaödem; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 19: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patienten-gruppe	Arzneimittel-kosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapie-kosten in € ^a	Kommentar
Brolucizumab	Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ ^b bei Erwachsenen	1. Jahr: 6125,76– 7146,72	1. Jahr: 1018,68– 1931,37	1. Jahr: 0	1. Jahr: 7144,44– 9078,09	Für Brolucizumab sind die angegebenen Jahrestherapiekosten für das 1. Jahr plausibel. Für die Folgejahre sind die Untergrenzen der Jahrestherapiekosten aufgrund der vom pU gemäß dem Treat-and-Extend-Schema angesetzten Anzahlen der Behandlungen im Vergleich mit den Angaben in der Fachinformation [14] unterschätzt, während die Obergrenzen plausibel sind. Für die Folgejahre können die Untergrenzen der Jahrestherapiekosten abweichen, da die Behandlungsintervalle optional individuell festgelegt werden können [14].
		Folgejahre: 1020,96– 6125,76	Folgejahre: 169,78– 1655,46	Folgejahre: 0	Folgejahre: 1190,74– 7781,22	
Ranibizumab		1. Jahr: 7153,02– 14 306,04	1. Jahr: 1018,68– 3310,92	1. Jahr: 0	1. Jahr: 8171,70– 17 616,96	
	Folgejahre: 1192,17– 14 306,04	Folgejahre: 169,78– 3310,92	Folgejahre: 0	Folgejahre: 1361,95– 17 616,96		
Aflibercept	1. Jahr: 8298,96	1. Jahr: 1358,24– 2207,28	1. Jahr: 0	1. Jahr: 9657,20– 10 506,24		
		Folgejahre: 1037,37– 6224,22	Folgejahre: 169,78– 1655,46	Folgejahre: 0	Folgejahre: 1207,15– 7879,68	

Tabelle 19: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patienten- gruppe	Arzneimittel- kosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV- Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV- Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres- therapie- kosten in € ^a	Kommentar
<p>a. Angabe des pU</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ eine Beteiligung der Fovea aufweisen. Es wird vorausgesetzt, dass ein klinisch signifikantes Makulaödem nach ETDRS-Kriterien vorliegt.</p> <p>DMÖ: diabetisches Makulaödem; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

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.

„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 (Aufbautherapie). 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 Netzhautenriss 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 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.“

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]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 2022 [Zugriff: 07.07.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Novartis. A two-year, three-arm, randomized, double masked, multicenter, phase III study assessing the efficacy and safety of brolucizumab versus aflibercept in adult patients with visual impairment due to diabetic macular edema (KESTREL); study CRTH258B2301; Clinical Study Report (Week 52 analysis) [unveröffentlicht]. 2021.
4. Novartis. A two-year, three-arm, randomized, double masked, multicenter, phase III study assessing the efficacy and safety of brolucizumab versus aflibercept in adult patients with visual impairment due to diabetic macular edema (KESTREL); study CRTH258B2301; Clinical Study Report (Week 100 analysis) [unveröffentlicht]. 2022.
5. Novartis Pharma. A Two-Year, Three-Arm, Randomized, Double Masked, Multicenter, Phase III Study Assessing the Efficacy and Safety of Brolucizumab versus Aflibercept in Adult Patients with Visual Impairment due to Diabetic Macular Edema (KESTREL) [online]. 2018 [Zugriff: 25.05.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004742-23.
6. Novartis Pharmaceuticals. Study of Efficacy and Safety of Brolucizumab vs. Aflibercept in Patients With Visual Impairment Due to Diabetic Macular Edema (KESTREL) [online]. 2022 [Zugriff: 25.05.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03481634>.
7. Brown DM, Emanuelli A, Bandello F et al. KESTREL and KITE: 52-week results from two Phase III pivotal trials of brolucizumab for diabetic macular edema. Am J Ophthalmol 2022. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2022.01.004>.
8. Novartis. A two-year, two-arm, randomized, double masked, multicenter, phase III study assessing the efficacy and safety of brolucizumab versus aflibercept in adult patients with visual impairment due to diabetic macular edema (KITE); study CRTH258B2302; Clinical Study Report (Week 52 analysis) [unveröffentlicht]. 2021.
9. Novartis. A two-year, two-arm, randomized, double masked, multicenter, phase III study assessing the efficacy and safety of brolucizumab versus aflibercept in adult patients with visual impairment due to diabetic macular edema (KITE); study CRTH258B2302; Clinical Study Report (Week 100 analysis) [unveröffentlicht]. 2022.

10. Novartis Healthcare. A Two-Year, Two-Arm, Randomized, Double-Masked, Multicenter, Phase III Study Assessing the Efficacy and Safety of Brolucizumab versus Aflibercept in Adult Patients with Visual Impairment due to Diabetic Macular Edema - KITE [online]. 2022 [Zugriff: 25.05.2022]. URL: <http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=26613>".
11. Novartis Pharma. A Two-Year, Two-Arm, Randomized, Double Masked, Multicenter, Phase III Study Assessing the Efficacy and Safety of Brolucizumab versus Aflibercept in Adult Patients with Visual Impairment due to Diabetic Macular Edema (KITE) [online]. 2018 [Zugriff: 25.05.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003960-11.
12. Novartis Pharma. A Two-Year, Two-Arm, Randomized, Double Masked, Multicenter, Phase III Study Assessing the Efficacy and Safety of Brolucizumab Versus Aflibercept in Adult Patients With Visual Impairment Due to Diabetic Macular Edema [online]. 2018 [Zugriff: 25.05.2022]. URL: <https://lbctr.moph.gov.lb/Trials/Details/4886>.
13. Novartis Pharmaceuticals. A Study of the Efficacy and Safety of Brolucizumab vs. Aflibercept in Patients With Visual Impairment Due to Diabetic Macular Edema (KITE) [online]. 2022 [Zugriff: 25.05.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03481660>.
14. Novartis Europharm Limited. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Beovu Injektionslösung in einer Fertigspritze. Beovu Injektionslösung. Stand: März 2022. 2022.
15. Bayer AG. Fachinformation Eylea 40 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: Juli 2021. 2021.
16. Ferris FL, Bailey I. Standardizing the Measurement of Visual Acuity for Clinical Research Studies: Guidelines from the Eye Care Technology Forum. *Ophthalmology* 1996; 103(1): 181-182. [https://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420\(96\)30742-2](https://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420(96)30742-2).
17. Ferris FL 3rd, Kassoff A, Bresnick GH et al. New visual acuity charts for clinical research. *Am J Ophthalmol* 1982; 94(1): 91-96.
18. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft e V, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e V. [Statement of the German Ophthalmological Society, the Retinological Society and the Professional Association of Ophthalmologists in Germany on treatment of diabetic macular edema : Situation August 2019]. *Ophthalmologie* 2020; 117(3): 218-247. <https://dx.doi.org/10.1007/s00347-019-01015-2>.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ocriplasmin (vitreomakuläre Traktion): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 11.04.2019]. URL: https://www.iqwig.de/download/A18-68_Ocriplasmin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-1.pdf.

20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ocriplasmin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-20 [online]. 2013 [Zugriff: 02.08.2013]. URL: https://www.iqwig.de/download/A13-20_Ocriplasmin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
21. Mangione CM, Lee PP, Gutierrez PR et al. Development of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. Arch Ophthalmol 2001; 119(7): 1050-1058. <https://dx.doi.org/10.1001/archopht.119.7.1050>.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
23. Goffrier B, Schulz M, Bätzing-Feigenbaum J. Administrative Prävalenzen und Inzidenzen des Diabetes mellitus von 2009 bis 2015. 2017; 17(03). <https://dx.doi.org/10.20364/VA-17.03>.
24. Bundesministerium für Gesundheit. KM 6-Statistik (gesetzliche Krankenversicherung: Versicherte) [online]. 2022 [Zugriff: 15.02.2022]. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_olap_tables.prc_set_hierlevel?p_uid=gast&p_aid=71727153&p_sprache=D&p_help=2&p_indnr=249&p_ansnr=87011197&p_version=2&p_dim=D.000&p_dw=3732&p_direction=drill.
25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 763. Bestimmung der GKV-Zielpopulation für die Indikation Diabetes mellitus Typ 2 mittels GKV-Routinedaten. Auftrag GA16-03 [online]. 2019 [Zugriff: 16.06.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/ga16-03_routinedaten-bei-diabetes-mellitus-typ-2_arbeitspapier_v1-1.pdf?rev=186376.
26. Rosenbauer J, Neu A, Rothe U et al. Diabetestypen sind nicht auf Altersgruppen beschränkt: Typ-1-Diabetes bei Erwachsenen und Typ-2-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen. Journal of Health Monitoring 2019; 4(2): 31-53. <https://dx.doi.org/10.25646/5981>.
27. Raum P, Lamparter J, Ponto KA et al. Prevalence and Cardiovascular Associations of Diabetic Retinopathy and Maculopathy: Results from the Gutenberg Health Study. PLoS One 2015; 10(6): e0127188. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0127188>.
28. Michelson G, Forst T. Diabetic Macular Edema in Diabetological Practices. Klin Monbl Augenheilkd 2020; 237(11): 1320-1325. <https://dx.doi.org/10.1055/a-1194-5211>.
29. Hee MR, Puliafito CA, Duker JS et al. Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography. Ophthalmology 1998; 105(2): 360-370. [https://dx.doi.org/10.1016/s0161-6420\(98\)93601-6](https://dx.doi.org/10.1016/s0161-6420(98)93601-6).

30. Alkuraya H, Kangave D, Abu El-Asrar AM. The correlation between optical coherence tomographic features and severity of retinopathy, macular thickness and visual acuity in diabetic macular edema. *Int Ophthalmol* 2005; 26(3): 93-99.
<https://dx.doi.org/10.1007/s10792-006-9007-8>.
31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aflibercept (neues Anwendungsgebiet); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2014 [Zugriff: 08.01.2015]. URL: https://www.iqwig.de/download/A14-32_Aflibercept-neues-Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
32. Petrella RJ, Blouin J, Davies B et al. Prevalence, Demographics, and Treatment Characteristics of Visual Impairment due to Diabetic Macular Edema in a Representative Canadian Cohort. *J Ophthalmol* 2012; 2012: 159167. <https://dx.doi.org/10.1155/2012/159167>.
33. Minassian DC, Owens DR, Reidy A. Prevalence of diabetic macular oedema and related health and social care resource use in England. *Br J Ophthalmol* 2012; 96(3): 345-349.
<https://dx.doi.org/10.1136/bjo.2011.204040>.
34. Novartis Europharm Limited. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC). Lucentis Fertigspritze. Stand: November 2021. 2021.

Anhang A Suchstrategien**Studienregister****1. *ClinicalTrials.gov****Anbieter: U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
(brolucizumab OR RTH-258 OR ESBA-1008) AND AREA[ConditionSearch] Macular Edema

2. *EU Clinical Trials Register**Anbieter: European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(brolucizumab* OR RTH258 OR RTH-258 OR (RTH 258) OR ESBA1008 OR ESBA-1008 OR (ESBA 1008))

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal**Anbieter: World Health Organization*

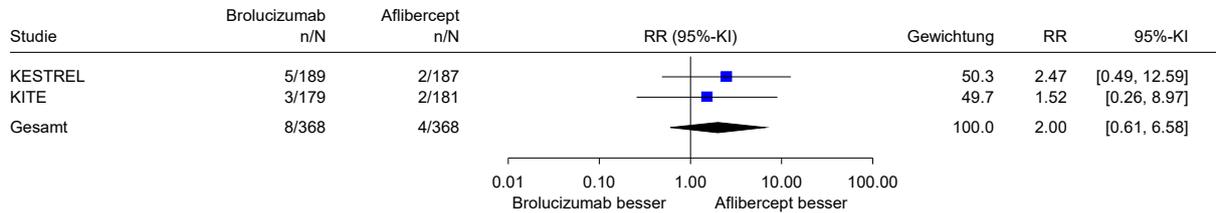
- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
(brolucizumab OR RTH258 OR RTH-258 OR RTH 258 OR ESBA1008 OR ESBA-1008 OR ESBA 1008)

Anhang B Metaanalysen der Studien KESTREL und KITE

Brolucizumab vs. Aflibercept
Gesamtmortalität

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel



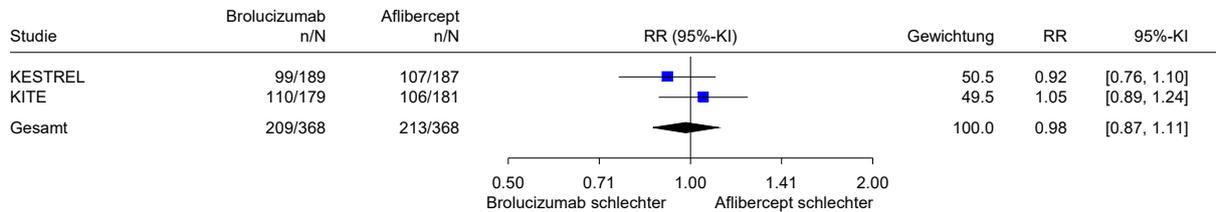
Heterogenität: Q=0.16, df=1, p=0.691, I²=0%
Gesamteffekt: Z-Score=1.14, p=0.255

Abbildung 1: Metaanalyse (Modell mit festem Effekt; Mantel-Haenszel-Methode) der Studien KESTREL und KITE für den Endpunkt Gesamtmortalität

Brolucizumab vs. Aflibercept

BCVA - Verbesserung um >= 10 ETDRS-Buchstaben

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel



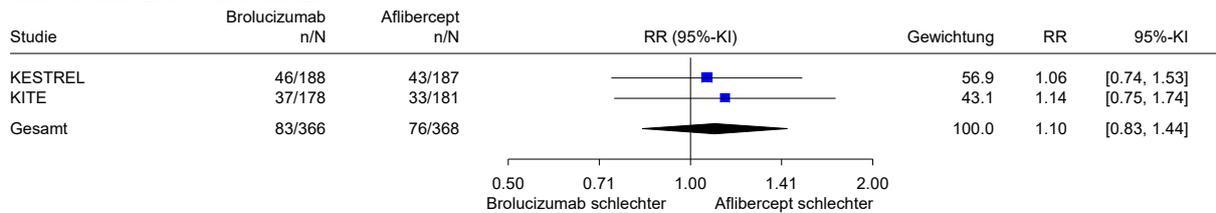
Heterogenität: Q=1.15, df=1, p=0.283, I²=13.3%
Gesamteffekt: Z-Score=-0.29, p=0.771

Abbildung 2: Metaanalyse (Modell mit festem Effekt; Mantel-Haenszel-Methode) der Studien KESTREL und KITE für den Endpunkt BCVA (Verbesserung um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben)

Brolucizumab vs. Aflibercept

NEI VFQ-25 - Summenscore, Verbesserung um >= 15 Punkte

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel



Heterogenität: Q=0.06, df=1, p=0.808, I²=0%
Gesamteffekt: Z-Score=0.66, p=0.510

Abbildung 3: Metaanalyse (Modell mit festem Effekt; Mantel-Haenszel-Methode) der Studien KESTREL und KITE für den Summenscore des NEI VFQ-25 (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)

Brolucizumab vs. Aflibercept

SUEs

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

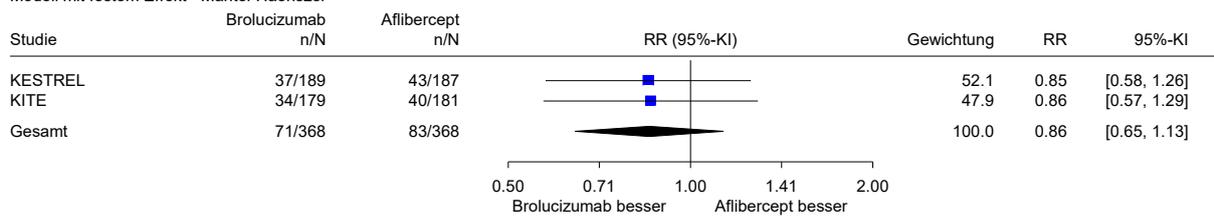


Abbildung 4: Metaanalyse (Modell mit festem Effekt; Mantel-Haenszel-Methode) der Studien KESTREL und KITE für den Endpunkt SUEs

Brolucizumab vs. Aflibercept

Abbruch wegen UEs

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

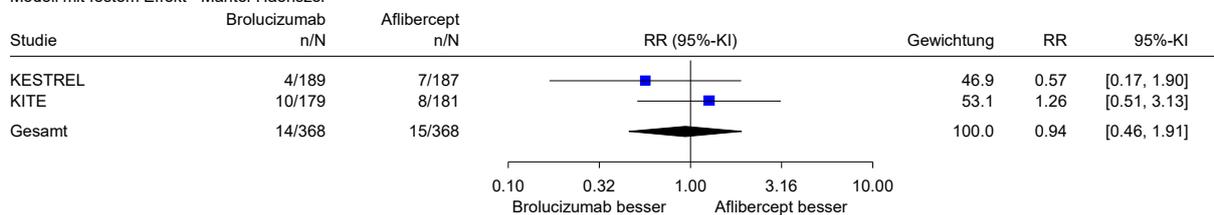


Abbildung 5: Metaanalyse (Modell mit festem Effekt; Mantel-Haenszel-Methode) der Studien KESTREL und KITE für den Endpunkt Abbruch wegen UEs

Brolucizumab vs. Aflibercept

Intraokulare Entzündung (UEs)

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

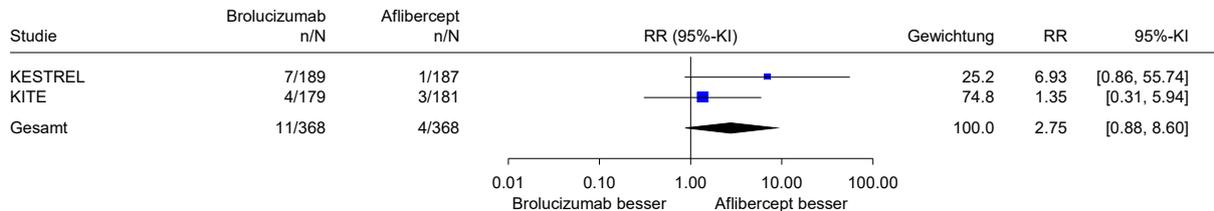


Abbildung 6: Metaanalyse (Modell mit festem Effekt; Mantel-Haenszel-Methode) der Studien KESTREL und KITE für den Endpunkt Intraokulare Entzündung (UEs)

Brolucizumab vs. Aflibercept
Intraokulare Entzündung (SUEs)

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

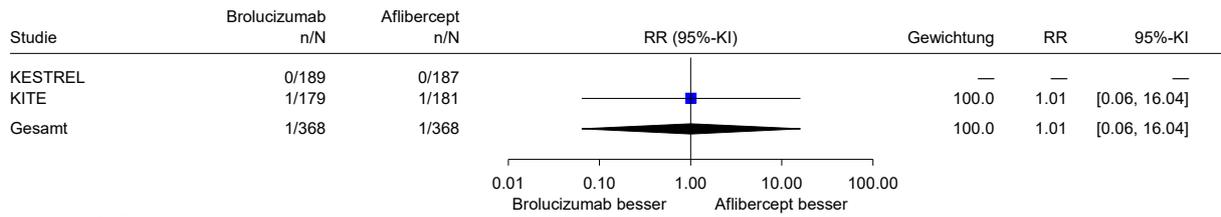


Abbildung 7: Metaanalyse (Modell mit festem Effekt; Mantel-Haenszel-Methode) der Studien KESTREL und KITE für den Endpunkt Intraokulare Entzündung (SUEs)

Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

KESTRELTabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Brolucizumab vs. Aflibercept (KESTREL, Woche 52)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Brolucizumab N = 189	Aflibercept N = 187
KESTREL		
Gesamtrate UEs^c	155 (82,0)	148 (79,1)
Augenerkrankungen	91 (48,1)	82 (43,9)
Bindehautblutung	17 (9,0)	21 (11,2)
Diabetisches Retinaödem	10 (5,3)	11 (5,9)
Katarakt	12 (6,3)	12 (6,4)
Mouches volantes	11 (5,8)	6 (3,2)
Glaskörperablösung	11 (5,8)	5 (2,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	68 (36,0)	50 (26,7)
Nasopharyngitis	16 (8,5)	13 (7,0)
Harnwegsinfektion	15 (7,9)	7 (3,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	35 (18,5)	18 (9,6)
Gefäßerkrankungen	24 (12,7)	22 (11,8)
Hypertonie	17 (9,0)	16 (8,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	27 (14,3)	19 (10,2)
Untersuchungen	20 (10,6)	19 (10,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	14 (7,4)	17 (9,1)
Erkrankungen des Nervensystems	17 (9,0)	19 (10,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	15 (7,9)	24 (12,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	16 (8,5)	14 (7,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	19 (10,1)	12 (6,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	22 (11,6)	18 (9,6)
Herzkrankungen	12 (6,3)	14 (7,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	9 (4,8)	10 (5,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	13 (6,9)	7 (3,7)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 23.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen c. enthält Ereignisse der Grunderkrankung (PT Diabetisches Retinaödem)</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 21: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Brolucizumab vs. Aflibercept (KESTREL, Woche 52)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Brolucizumab N = 189	Aflibercept N = 187
KESTREL		
Gesamtrate SUEs^{b, c}	37 (19,6)	43 (23,0)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind</p> <p>b. Für SUEs erfüllten keine SOCs und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung.</p> <p>c. enthält Ereignisse der Grunderkrankung (PT Diabetisches Retinaödem)</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 22: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Brolucizumab vs. Aflibercept (KESTREL, Woche 52)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Brolucizumab N = 189	Aflibercept N = 187
KESTREL		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs^b	4 (2,1)	7 (3,7)
Augenerkrankungen	3 (1,6)	1 (0,5)
Uveitis	1 (0,5)	0 (0)
Diabetisches Retinaödem	1 (0,5)	0 (0)
Augenentzündung	1 (0,5)	0 (0)
Iritis	0 (0)	1 (0,5)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (0,5)	1 (0,5)
Adenokarzinom	0 (0)	1 (0,5)
Pankreaskarzinom	1 (0,5)	0 (0,0)
Herzerkrankungen	0 (0)	2 (1,1)
akuter Myokardinfarkt	0 (0)	1 (0,5)
koronare Herzerkrankung	0 (0)	1 (0,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0 (0)	1 (0,5)
Endophthalmitis	0 (0)	1 (0,5)
Erkrankungen des Nervensystems	0 (0)	1 (0,5)
Ischämischer Schlaganfall	0 (0)	1 (0,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0 (0)	1 (0,5)
Nierenversagen	0 (0)	1 (0,5)
Psychiatrische Erkrankungen	0 (0)	1 (0,5)
Verwirrtheitszustand	0 (0)	1 (0,5)
a. MedDRA-Version 23.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		
b. enthält Ereignisse der Grunderkrankung (PT Diabetisches Retinaödem)		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

KITETabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Brolucizumab vs. Aflibercept (KITE, Woche 52)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Brolucizumab N = 179	Aflibercept N = 181
KITE		
Gesamtrate UEs^c	136 (76,0)	146 (80,7)
Augenerkrankungen	72 (40,2)	68 (37,6)
Bindehautblutung	8 (4,5)	10 (5,5)
Diabetisches Retinaödem	16 (8,9)	16 (8,8)
Katarakt	7 (3,9)	12 (6,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	46 (25,7)	54 (29,8)
Nasopharyngitis	11 (6,1)	12 (6,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	17 (9,5)	19 (10,5)
Gefäßerkrankungen	24 (13,4)	18 (9,9)
Hypertonie	13 (7,3)	10 (5,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	17 (9,5)	21 (11,6)
Untersuchungen	19 (10,6)	24 (13,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	10 (5,6)	23 (12,7)
Erkrankungen des Nervensystems	16 (8,9)	20 (11,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	14 (7,8)	12 (6,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	19 (10,6)	15 (8,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	16 (8,9)	17 (9,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	10 (5,6)	16 (8,8)
Herzkrankungen	6 (3,4)	11 (6,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	5 (2,8)	11 (6,1)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen c. enthält Ereignisse der Grunderkrankung (PT Diabetisches Retinaödem)</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 24: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Brolucizumab vs. Aflibercept (KITE, Woche 52)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Brolucizumab N = 179	Aflibercept N = 181
SOC^b		
KITE		
Gesamtrate SUEs	34 (19,0)	40 (22,1)
Herzerkrankungen	3 (1,7)	10 (5,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (3,4)	9 (5,0)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 23.0; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 25: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Brolucizumab vs. Aflibercept (KITE, Woche 52)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Brolucizumab N = 179	Aflibercept N = 181
KITE		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs	10 (5,6)	8 (4,4)
Augenerkrankungen	3 (1,7)	3 (1,7)
Uveitis	2 (1,1)	1 (0,6)
Aneurysma der Retina	0 (0)	1 (0,6)
Verschluss einer Netzhautarterie	1 (0,6)	1 (0,6)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (0,6)	2 (1,1)
Karzinom der Bronchien	0 (0)	1 (0,6)
Kolonkarzinom	1 (0,6)	0 (0)
Waldenström Makroglobulinämie	0 (0)	1 (0,6)
Herzerkrankungen	1 (0,6)	0 (0)
Herzinsuffizienz	1 (0,6)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (0,6)	1 (0,6)
Endophthalmitis	0 (0)	1 (0,6)
COVID-19	1 (0,6)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (1,1)	1 (0,6)
Bickerstaff-Enzephalitis	1 (0,6)	0 (0)
Kleinhirnblutung	0 (0)	1 (0,6)
Schlaganfall im Kleinhirn	1 (0,6)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0 (0)	1 (0,6)
Chronische Nierenerkrankung	0 (0)	1 (0,6)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (0,6)	0 (0)
Anaphylaktische Reaktion	1 (0,6)	0 (0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (0,6)	0 (0)
Subdurales Hämatom	1 (0,6)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (0,6)	0 (0)
Diabetes mellitus ungenügend eingestellt	1 (0,6)	0 (0)
a. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Anhang D Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung einer externen Sachverständigen (einer medizinisch-fachlichen Beraterin) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Claessens, Daniela	ja	ja	ja	nein	nein	ja	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, 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 einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

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