

I 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 Faricimab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.10.2022 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Faricimab im Vergleich mit Ranibizumab oder 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 Faricimab

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 Faricimab im Vergleich zu Aflibercept umfasst die 2 Studien RHINE und YOSEMITE. Beide Studien sind doppelblinde RCTs zum Vergleich von Faricimab und Aflibercept.

In die Studien wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2, mit einem Anteil des glykierten Hämoglobins (HbA1c-Wert) von $\leq 10\%$ innerhalb der letzten 2 Monate vor Behandlungsbeginn (Tag 1) und einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ eingeschlossen. Als Studienaugh wurde jeweils ein Auge ausgewählt. Die bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA) des Studienaughes musste, unter Verwendung von Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)-Sehtafeln, bei einem Abstand von 4 Metern zwischen 73 und 25 ETDRS-Buchstaben betragen. Zudem musste im Studienaugh ein Netzhautödem unter Beteiligung der Fovea mit einer zentralen Teilfelddicke von $\geq 325\ \mu\text{m}$ bzw. $\geq 315\ \mu\text{m}$ vorliegen.

In der Studie RHINE wurden insgesamt 951 und in der Studie YOSEMITE 940 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1:1 auf folgende Studienarme randomisiert:

- Faricimab in 4-wöchigen Intervallen bis Woche 20 gefolgt von 8-wöchigen Intervallen (Q8W)
- Faricimab in 4-wöchigen Intervallen bis mindestens Woche 12 gefolgt von einer individuellen Anpassung der Injektionsintervalle (PTI)
- Aflibercept

Im Faricimab-PTI-Arm der beiden Studien erhielten die Patientinnen und Patienten Faricimab entsprechend den Vorgaben der Fachinformation. Der Faricimab-Q8W-Arm ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant. Die Behandlung mit Aflibercept kann, gemäß Fachinformation von Aflibercept, basierend auf dem funktionellen und / oder morphologischen Befund, nach den ersten 12 Monaten der Behandlung entsprechend einem „Treat and Extend“-Dosierungsschema individuell angepasst werden. In beiden Studien war eine solche Anpassung der Dosierungsintervalle nach Jahr 1 der Behandlung mit Aflibercept jedoch nicht vorgesehen.

Primärer Endpunkt war in den Studien RHINE und YOSEMITE die Veränderung der BCVA zu Jahr 1 gegenüber Baseline. Zudem wurden in beiden Studien patientenrelevante Endpunkte zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen erhoben.

Auswertungszeitpunkte

Für beide Studien liegen im Anhang 4-G zu Modul 4 A des Dossiers Daten der primären Analyse zu Jahr 1 und in Modul 4 A Daten der finalen Analyse zu Jahr 2 vor. Abweichend vom Vorgehen des pU werden in der vorliegenden Nutzenbewertung lediglich Auswertungen zu Jahr 1 herangezogen, da die gemäß Fachinformation empfohlene Flexibilisierung des Behandlungsregimes von Aflibercept – anders als im Faricimab-PTI-Arm – nach dem 1. Jahr der Behandlung in beiden Studien nicht vorgesehen war und dies zu einer Ungleichheit zwischen den Studienarmen führt.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse aller Endpunkte ebenfalls jeweils als niedrig eingestuft.

Auf Basis der verfügbaren Daten können für alle Endpunkte maximal Belege, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich in der Metaanalyse der Studien RHINE und YOSEMITE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Faricimab gegenüber Aflibercept, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

BCVA

Für den Endpunkt BCVA (Responderanalyse zur Verbesserung um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben) zeigt sich in der Metaanalyse der Studien RHINE und YOSEMITE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Faricimab gegenüber Aflibercept, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (NEI VFQ-25, Subskala Allgemeiner Gesundheitszustand)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben über NEI VFQ-25, Subskala zum Allgemeinen Gesundheitszustand) zeigt sich in der Metaanalyse der Studien RHINE und YOSEMITE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Faricimab gegenüber Aflibercept, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

NEI VFQ-25 (Summenscore)

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels Summenscore des NEI VFQ-25) zeigt sich in der Metaanalyse der Studien RHINE und YOSEMITE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Faricimab gegenüber Aflibercept, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, Abbruch wegen UEs, okulare UEs und okulare SUEs

Für die Endpunkte SUEs, Abbruch wegen UEs, okulare UEs und okulare SUEs zeigt sich in der Metaanalyse der Studien RHINE und YOSEMITE jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Faricimab gegenüber Aflibercept, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Ergänzender Hinweis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Fachinformation von Aflibercept wurde im Dezember 2022 geändert. Die Behandlung mit Aflibercept wird mit 5 aufeinanderfolgenden monatlichen Injektionen initiiert, gefolgt von 1 Injektion alle 2 Monate. Die Anpassung der Fachinformation umfasst, dass die Ärztin bzw. der Arzt, basierend auf dem funktionellen und / oder morphologischen Befund, das 2-monatige Behandlungsintervall anschließend aufrechterhalten oder entsprechend einem „Treat and Extend“-Dosierungsschema individuell in 2-wöchigen Schritten anpassen kann. Gemäß der ursprünglichen Fachinformation war eine Flexibilisierung des Behandlungsintervalls erst nach 12 Monaten möglich. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde die ursprüngliche Fachinformation zugrunde gelegt.

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 Faricimab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

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

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

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

Tabelle 3: Faricimab – 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.