

Faricimab (Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A22-109

Version: 1.0

Stand: 12.01.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1492

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

14.10.2022

Interne Projektnummer

A22-109

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 1 Person beantwortet.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Caroline Wöhl
- Erika Baumbach
- Katharina Frangen
- Simone Heß
- Florina Kerekes
- Mattea Patt
- Daniela Preukschat
- Min Ripoll

Schlagwörter

Faricimab, Makulaödem, Nutzenbewertung, NCT03622593, NCT03622580

Keywords

Faricimab, Macular Edema, Benefit Assessment, NCT03622593, NCT03622580

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Hintergrund	1
1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet	1
1.2 Verlauf des Projekts	1
1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....	2
2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)	3
Teil I: Nutzenbewertung	I.1
Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....	II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Faricimab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Faricimab wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ).

1.2 Verlauf des Projekts

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.

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 A die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU not-

wendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.3 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 A) 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).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 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
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
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 [1]). 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 Offenlegung von Beziehungen (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?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis.....	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.5
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.6
I 2 Fragestellung.....	I.11
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.12
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.12
I 3.2 Studiencharakteristika	I.13
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.23
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.23
I 4.2 Verzerrungspotenzial	I.26
I 4.3 Ergebnisse	I.26
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.32
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.36
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	I.36
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.38
I 6 Literatur.....	I.39
I Anhang A Suchstrategien.....	I.42
I Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.43
I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.50

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Faricimab	I.6
Tabelle 3: Faricimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.10
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Faricimab	I.11
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Faricimab vs. Aflibercept.....	I.12
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Faricimab vs. Aflibercept	I.13
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Faricimab vs. Aflibercept	I.15
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Faricimab vs. Aflibercept	I.20
Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Faricimab vs. Aflibercept	I.21
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Faricimab vs. Aflibercept.....	I.24
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Faricimab vs. Aflibercept	I.26
Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Faricimab vs. Aflibercept	I.27
Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Faricimab vs. Aflibercept	I.29
Tabelle 14: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Faricimab vs. Aflibercept	I.34
Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Faricimab vs. Aflibercept	I.37
Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Faricimab im Vergleich zu Aflibercept.....	I.38
Tabelle 17: Faricimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.38
Tabelle 18: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Faricimab vs. Aflibercept, (RHINE, Woche 56)	I.44
Tabelle 19: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Faricimab vs. Aflibercept (RHINE, Woche 56)	I.45
Tabelle 20: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Faricimab vs. Aflibercept (RHINE, Woche 56)	I.46
Tabelle 21: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Faricimab vs. Aflibercept, (YOSEMITE, Woche 56).....	I.47
Tabelle 22: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Faricimab vs. Aflibercept (YOSEMITE, Woche 56).....	I.48

Tabelle 23: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Faricimab vs. Aflibercept (YOSEMITE, Woche 56).....	I.49
---	------

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BCVA	Best Corrected Visual Acuity (bestkorrigierte Sehschärfe)
DMÖ	diabetisches Makulaödem
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HbA1c	glykiertes Hämoglobin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
NEI VFQ-25	National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
PTI	Personalized treatment interval (personalisiertes Behandlungsintervall)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
Q8W	alle 8 Wochen
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

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 Studienaue wurde jeweils ein Auge ausgewählt. Die bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA) des Studienaues 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 Studienaue 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.

I 2 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 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: 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. Dies entspricht nicht den Einschlusskriterien des pU, der keine Einschränkung bezüglich der Studiendauer vornimmt.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Faricimab (Stand zum 08.08.2022)
- bibliografische Recherche zu Faricimab (letzte Suche am 08.08.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Faricimab (letzte Suche am 08.08.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Faricimab (letzte Suche am 08.08.2022)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Faricimab (letzte Suche am 25.10.2022), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung werden die in Tabelle 5 aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Faricimab 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])
GR40398 (RHINE ^c)	ja	ja	nein	ja [2,3]	ja [4,5]	ja [6]
GR40349 (YOSEMITE ^c)	ja	ja	nein	ja [7,8]	ja [9-11]	ja [6]

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 Faricimab im Vergleich mit Aflibercept als zweckmäßiger Vergleichstherapie besteht aus den beiden Studien RHINE und YOSEMITE und stimmt mit dem Studienpool des pU überein.

I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
RHINE	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre) mit Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2 (HbA1c ≤ 10 % innerhalb von 2 Monaten vor Behandlungsbeginn) und Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Faricimab 6 mg Q8W (N = 317)^c ▪ Faricimab 6 mg PTI (N = 319) ▪ Aflibercept (N = 315) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: bis 28 Tage ▪ Behandlung: 96 Wochen ▪ Beobachtung: 4 Wochen 	<p>174 Studienzentren in: Argentinien, Australien, Brasilien, China, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Hong Kong, Italien, Kanada, Polen, Portugal, Russland, Schweiz, Singapur, Spanien, Südkorea, Taiwan, Thailand, Tschechien, Türkei, Ungarn, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten</p> <p>10/2018–08/2021</p> <p>Datenschnitt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Jahr 1: 19.10.2020 (primäre Analyse) ▪ Jahr 2: 28.10.2021 (finale Analyse nach Studienende) 	<p>primär: Veränderung der BCVA zu Jahr 1 gegenüber Baseline</p> <p>sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs</p>

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
YOSEMITE	siehe RHINE	siehe RHINE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Faricimab 6 mg Q8W (N = 315)^c ▪ Faricimab 6 mg PTI (N = 313) ▪ Aflibercept (N = 312) 	siehe RHINE	179 Studienzentren in: Bulgarien, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Japan, Mexiko, Österreich, Peru, Polen, Russland, Slowakei, Spanien, Türkei, Ungarn, Vereinigte Staaten 09/2018–09/2021 Datenschnitt: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Jahr 1: 20.10.2020 (primäre Analyse) ▪ Jahr 2: 01.11.2021 (finale Analyse nach Studienende) 	siehe RHINE
<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 Studieneuge betreffend: visuelle Beeinträchtigung durch DMÖ mit</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Netzhautödem unter Beteiligung der Fovea mit einer CST von $\geq 325 \mu\text{m}$ im Spectralis SD-OCT bzw. $\geq 315 \mu\text{m}$ im Cirrus SD-OCT oder Topcon SD-OCT bei Screening ▫ BCVA zwischen 73 und 25 ETDRS-Buchstaben (jeweils inklusive) unter Verwendung von ETDRS-Sehtafeln bei einem Abstand von 4 Metern (entspricht einem Snellen Äquivalent von 20/40 bis 20/320) an Tag 1 <p>Wenn beide Augen geeignet waren, wurde das Auge mit dem schlechteren Visus zum Zeitpunkt des Screenings als Studieneuge ausgewählt, es sei denn, die Prüffärztin bzw. der Prüfarzt sah das andere Auge als besser geeignet für eine Behandlung mit der Studienmedikation an.</p> <p>c. Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>BCVA: bestkorrigierte Sehschärfe; CST: Zentrale Teilfelddicke; DMÖ: diabetisches Makulaödem; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PTI: personalisiertes Behandlungsintervall; Q8W: alle 8 Wochen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD-OCT: Spectral Domain-Optische Kohärenztomografie; UE: unerwünschtes Ereignis; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor</p>						

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

Studie	Intervention	Vergleich
RHINE	Faricimab 6 mg intravitreale Injektion <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aufbauphase: 4-mal 1 Injektion alle 4 Wochen ▪ Erhaltungsphase: patientenindividuelles Dosierungsintervall^a + Scheininjektionen gemäß Aflibercept-Therapieschema	Aflibercept 2 mg intravitreale Injektion <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aufbauphase: 5-mal 1 Injektion alle 4 Wochen ▪ Erhaltungsphase: 1 Injektion alle 8 Wochen + Scheininjektionen gemäß Faricimab-Therapieschema
Dosisanpassungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapieunterbrechungen waren aufgrund von UEs erlaubt. 		
Nicht erlaubte Vorbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ systemische Therapien zur Förderung der Angiogenese innerhalb von 3 Monaten oder 5 Halbwertszeiten vor Tag 1 ▪ Beginn einer antidiabetischen Therapie innerhalb von 3 Monaten vor Tag 1 ▪ Studienauge: <ul style="list-style-type: none"> ▫ intravitreale Anti-VEGF-Therapie innerhalb von 3 Monaten vor Tag 1 (vorbehandelte Patientinnen und Patienten) oder jegliche intravitreale Anti-VEGF-Therapie vor Tag 1 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten) ▫ PRP, Laserkoagulation der Makula, jegliche Kataraktoperation oder Behandlung von Komplikationen der Kataraktoperation mit Steroiden oder YAG-Laser-Kapsulotomie innerhalb von 3 Monaten vor Tag 1 ▫ jegliche andere intraokulare Operation ▫ intra- oder periokulare Kortikosteroide und wirkstoffhaltige intravitreale Implantate innerhalb von 6 Monaten vor Tag 1 ▫ jegliche intravitreale Fluocinolonacetonid-Implantate ▫ Behandlung von anderen Netzhauterkrankungen, die zu einem Makulaödem führen können 		
Begleitbehandlung <p><u>erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nicht-Studienauge: Anti-VEGF-Therapie nach Ermessen der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes <p><u>nicht erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Studienauge: <ul style="list-style-type: none"> ▫ intravitreale Anti-VEGF-Therapie (ausgenommen Studienmedikation) ▫ intravitreale, periokulare oder (bei chronisch okularen Erkrankungen) topische Kortikosteroide ▫ Steroidimplantate ▫ Mikropuls-Lastertherapie und fokal / grid-Laserkoagulation ▫ photodynamische Therapie mit Verteporfin ▪ systemisch: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Anti-VEGF-Therapie ▫ Medikamente, von denen bekannt ist, dass sie Makulaödeme induzieren können (Fingolimod, Tamoxifen) ▫ andere experimentelle Therapien (ausgenommen solche, die Vitamine und Mineralien enthalten) 		
YOSEMITE	siehe RHINE	

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

Studie	Intervention	Vergleich
a. Nach einer initialen Erhöhung des Dosierungsintervalls auf 8 Wochen konnte dieses in Abhängigkeit von der Beurteilung der CST und / oder Sehschärfe in 4-wöchigen Schritten auf bis zu 16 Wochen verlängert, beibehalten oder auf minimal 4 Wochen verkürzt werden.		
CST: Zentrale Teilfelddicke; PRP: Panretinale Photokoagulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; YAG: Yttrium-Aluminium-Granat		

Studienpool und Studiendesign

Der pU legt für seine Nutzenbewertung die Studien RHINE und YOSEMITE vor. Die Studien RHINE und YOSEMITE haben ein identisches Design und werden nachfolgend – wenn nicht anders angegeben – gemeinsam beschrieben. 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 Studienaue wurde jeweils ein Auge ausgewählt. Die bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA) des Studienaues musste, unter Verwendung von Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)-Sehtafeln, bei einem Abstand von 4 Metern zwischen 73 und 25 ETDRS-Buchstaben liegen. Darüber hinaus musste im Studienaue ein Netzhautödem unter Beteiligung der Fovea mit einer zentralen Teilfelddicke von $\geq 325\ \mu\text{m}$ bzw. $\geq 315\ \mu\text{m}$ (siehe Tabelle 6) vorliegen. Wenn beide Augen geeignet waren, wurde das Auge mit dem schlechteren Visus als Studienaue ausgewählt. Die Prüferin bzw. der Prüfer konnte allerdings auch das Auge mit dem besseren Visus auswählen, insofern dieses Auge als besser geeignet für eine Behandlung mit der Studienmedikation angesehen wurde. Aus den Unterlagen des pU geht hervor, dass bei etwa 10 % (RHINE) bzw. 9 % (YOSEMITE) der Patientinnen und Patienten beide Augen die Einschlusskriterien der Studien erfüllten und dass darunter bei etwa 1 Drittel das Auge mit dem besseren Visus als Studienaue ausgewählt wurde. Der pU gibt hierzu jedoch nicht an, welche Gründe einer Behandlung des Auges mit dem schlechteren Visus entgegenstanden.

Es konnten sowohl Patientinnen und Patienten, die bereits gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichtete Therapien im Studienaue erhalten haben, als auch solche ohne Vorbehandlung mit einer Anti-VEGF-Therapie eingeschlossen werden. Eine intravitreale Anti-VEGF-Therapie war allerdings nicht innerhalb von 3 Monaten vor Tag 1 erlaubt. In beiden Studien sollte der Anteil derjenigen, die bereits eine Anti-VEGF-Therapie erhalten haben, mindestens 10 % und maximal 25 % betragen.

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

Die Randomisierung erfolgte in beiden Studien stratifiziert nach BCVA an Tag 1 (< 64 ETDRS-Buchstaben vs. ≥ 64 ETDRS-Buchstaben), Vorbehandlung mit intravitrealen Anti-VEGF-Therapien (ja vs. nein) und Region (USA / Kanada vs. Asien vs. Rest der Welt).

Im Faricimab-PTI-Arm der beiden Studien erhielten die Patientinnen und Patienten Faricimab gemäß den Vorgaben der Fachinformation [12]. Der Faricimab-Q8W-Arm ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, da auf Basis der ärztlichen Beurteilung der anatomischen und / oder visuellen Befunde keine Flexibilisierung des Behandlungsregimes entsprechend einem „Treat and Extend“-Dosierungsschema erfolgte, die laut Fachinformation nach 4 initialen Injektionen im monatlichen Abstand initiiert werden sollte. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Die Behandlung mit Aflibercept wurde in den Studien RHINE und YOSEMITE jeweils mit 5 aufeinanderfolgenden monatlichen Injektionen initiiert, gefolgt von 1 Injektion alle 2 Monate. Das Behandlungsintervall kann gemäß Fachinformation von Aflibercept [13], basierend auf dem funktionellen und / oder morphologischen Befund, nach den ersten 12 Monaten der Behandlung entsprechend einem „Treat and Extend“-Dosierungsschema individuell angepasst werden. Eine solche individuelle Festlegung der Behandlungsintervalle war in beiden Studien nach dem 1. Jahr der Behandlung für Aflibercept nicht vorgesehen.

Primärer Endpunkt war in den Studien RHINE und YOSEMITE jeweils 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 Ergebnisse zu 2 Datenschnitten vor:

- Datenschnitt 1 (19.10.2020 [RHINE], 20.10.2020 [YOSEMITE]): prädefinierte Analyse des primären Endpunkts; geplant, wenn alle Patientinnen und Patienten entweder 56 Wochen der Studie abgeschlossen oder die Studienteilnahme vorher abgebrochen haben.

- Datenschnitt 2 (28.10.2021 [RHINE], 01.11.2021 [YOSEMITE]): prädefinierte finale Analyse; geplant, wenn alle Patientinnen und Patienten entweder 100 Wochen der Studie abgeschlossen oder die Studienteilnahme vorher abgebrochen haben.

Im Anhang 4-G zu Modul 4 A legt der pU 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.

Der pU geht davon aus, dass die Anwendung von Aflibercept alle 8 Wochen nach dem 1. Jahr der Behandlung in beiden Studien den Vorgaben der Fachinformation entspricht, da die Flexibilisierung des Behandlungsintervalls lediglich eine Kann-Option darstelle und sich, gegenüber 8-wöchigen Behandlungsintervallen, keine Überlegenheit des „Treat and Extend“-Schemas zeige. Für seine Argumentation verweist der pU auf die VIOLET-Studie [14], eine 100-wöchige randomisierte, offene und aktiv kontrollierte Studie, in der die Nicht-Unterlegenheit der Dosierungsschemata „Treat and Extend“ und „pro-re-nata“ gegenüber der Q8W-Dosierung von Aflibercept bei der Behandlung des DMÖ nach einer 1-jährigen Behandlung mit kontinuierlichen Injektionsintervallen untersucht wurde. Auf Basis der Ergebnisse dieser Studie leitet der pU ab, dass zwischen den beiden Schemata „Treat and Extend“ und Q8W im 2. und 3. Jahr der Behandlung mit Aflibercept eine hinreichende Vergleichbarkeit in der Wirksamkeit und Verträglichkeit bestehe. Für die Bewertung des Zusatznutzens stellt der pU in Modul 4 A des Dossiers daher die Ergebnisse der finalen Analysen zu Jahr 2 dar. Die Ergebnisse der primären Analysen zu Jahr 1 berichtet der pU ausschließlich im Anhang 4-G des Dossiers und zieht diese nicht für die Ableitung des Zusatznutzens heran. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht, was nachfolgend begründet wird.

Den Schlussfolgerungen der Autorengruppe folgend, sprechen bei Nicht-Unterlegenheit eines „Treat and Extend“-Schemas gegenüber der Q8W-Dosierung aus Patientensicht für eine Flexibilisierung ein größerer Injektionsabstand sowie eine geringe Anzahl von Arztbesuchen. Diese Aussage wird durch die Tragenden Gründe zum G-BA-Beschluss zu Brolicizumab [15] gestützt, aus denen hervorgeht, dass in der Versorgungspraxis für Aflibercept, gemäß Ausführungen der Kliniker, ein patientenindividuell angepasstes Injektionsintervall in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere angestrebt wird. Darüber hinaus war im Faricimab-PTI-Arm, entgegen dem Aflibercept-Arm, ein flexibleres Dosierungsschema bereits nach Woche 12 gegeben, wodurch eine Ungleichheit zwischen den Studienarmen resultiert. Abweichend vom Vorgehen des pU werden für die vorliegende Nutzenbewertung daher über die vergleichenden (primären) Analysen zu Jahr 1 hinaus keine vergleichenden Analysen zu einem späteren Zeitpunkt berücksichtigt.

Für beide Studien liegen Ergebnisse zu Jahr 1 aus Auswertungen zum 1. Datenschnitt (primäre Analyse) und zum 2. Datenschnitt (finale Analyse) vor (siehe Tabelle 6). Im Anhang 4-G des

Dossiers, in dem der pU Auswertungen für Jahr 1 zum 2. Datenschnitt vorlegt, gibt es im Vergleich zu den beiden Studienberichten, in denen Auswertungen zu Jahr 1 zum 1. Datenschnitt vorliegen, geringe Unterschiede in den Ergebnissen. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des jeweils aktuelleren 2. Datenschnitts zu Jahr 1 herangezogen.

Charakterisierung der Studienpopulationen

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

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

Studie Charakteristikum Kategorie	RHINE		YOSEMITE	
	Faricimab	Aflibercept	Faricimab	Aflibercept
	N ^a = 319	N ^a = 315	N ^a = 313	N ^a = 312
Alter [Jahre], MW (SD)	62 (10)	62 (10)	63 (10)	62 (10)
Geschlecht [w / m], %	38 / 62	41 / 59	37 / 63	43 / 57
Abstammung, n (%)				
weiß	249 (78)	253 (80)	240 (77)	253 (81)
schwarz	23 (7)	24 (8)	25 (8)	12 (4)
asiatisch	36 (11)	32 (10)	26 (8)	27 (9)
weitere ^b	1 (< 1)	1 (< 1)	6 (2)	10 (3)
unbekannt	10 (3)	5 (2)	16 (5)	10 (3)
Diabetestyp, n (%)				
Typ 1	19 (6)	17 (5)	16 (5)	13 (4)
Typ 2	300 (94)	298 (95)	299 (96)	299 (96)
HbA1c [%], MW (SD)	7,7 (1,2)	7,7 (1,2)	7,6 (1,1)	7,6 (1,1)
Krankheitsdauer: Zeit seit der DMÖ-Diagnose [Monate]	N = 277	N = 273	N = 292	N = 296
MW (SD)	20,7 (33,0)	20,3 (37,1)	17,6 (36,2)	17,5 (27,6)
Median [Min; Max]	6,6 [0; 242]	6,8 [0; 365]	2,3 [0; 304]	3,4 [0; 180]
BCVA [ETDRS-Buchstaben], MW (SD)	62,5 (9,3)	62,1 (9,4)	61,9 (10,2)	62,2 (9,5)
BCVA-Kategorie, n (%)				
≤ 38 ETDRS-Buchstaben	11 (3)	9 (3)	12 (4)	12 (4)
39 bis 63 ETDRS-Buchstaben	132 (41)	132 (42)	126 (40)	132 (42)
≥ 64 ETDRS-Buchstaben	174 (55)	174 (55)	175 (56)	168 (54)
CST ^c [µm], MW (SD)	471,3 (127,0)	477,5 (129,3)	485,8 (130,8)	484,4 (131,1)
vorherige intravitreale Anti-VEGF-Therapie ^d , n (%)	65 (20)	67 (21)	68 (22)	70 (22)
Therapieabbruch bis Woche 56, n (%)	11 (3)	19 (6)	30 (10)	26 (8)
Studienabbruch bis Woche 56, n (%)	7 (2)	16 (5)	24 (8)	20 (6)
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b. eigene Berechnung, zusammengefasst aus den Kategorien Ureinwohner Amerika oder Ureinwohner Alaska, Ureinwohner Hawaii oder andere Pazifikinsulaner und Mehrere</p> <p>c. definiert als Abstand zwischen innerer Grenzmembran und Bruch-Membran</p> <p>d. umfasst sowohl zugelassene als auch nicht für die Indikation DMÖ zugelassene Wirkstoffe (Aflibercept, Bevacizumab, Pegaptanib-Natrium und Ranibizumab)</p> <p>BCVA: bestkorrigierte Sehschärfe; CST: zentrale Teilfelddicke; 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 Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; w: weiblich</p>				

Die demografischen Charakteristika sind zwischen den Studien RHINE und YOSEMITE sowie zwischen deren Studienarmen weitgehend vergleichbar. Die Patientinnen und Patienten waren mehrheitlich weißer Abstammung und im Durchschnitt 62 Jahre alt. Knapp 40 % der Patientinnen und Patienten waren weiblich. Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten (über 90 %) hatte einen Diabetes mellitus Typ 2. Im Mittel hatten die Patientinnen und Patienten einen HbA1c-Wert von 7,6 bis 7,7 %.

Die mediane Zeit seit der DMÖ-Diagnose lag in der Studie RHINE mit 6,6 bzw. 6,8 Monaten höher als in der Studie YOSEMITE mit 2,3 bzw. 3,4 Monaten. Über die Hälfte der Patientinnen und Patienten (55 %) hatte eine BCVA von mindestens 64 ETDRS-Buchstaben. Der Anteil derjenigen, die bereits eine intravitreale Anti-VEGF-Therapie erhalten haben, betrug etwa 21 %.

Sowohl der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch als auch der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Studienabbruch lag in den Studienarmen bei jeweils ≤ 10 %.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

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

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
RHINE	ja	ja	ja	nein ^a	ja	ja	niedrig
YOSEMITE	ja	ja	ja	nein ^a	ja	ja	niedrig

a. Die Therapie wurde unverblindet verabreicht, die Endpunkterhebung war verblindet.
RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Aus Sicht des pU sind die Ergebnisse der Studien RHINE und YOSEMITE auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Dies wird vom pU zum einen damit begründet, dass in die Studien überwiegend Patientinnen und Patienten weißer Abstammung aus Nordamerika und Europa eingeschlossen wurden. Zum anderen führt der pU an, dass die Studienpopulationen

in Bezug auf demografische und klinische Charakteristika (Alter, BCVA-Verlust und Verdickung der zentralen Teilfelddicke) vergleichbar mit der Patientenpopulation in Deutschland seien. Des Weiteren erfolgte die Beurteilung der Krankheitsaktivität basierend auf anatomischen und / oder visuellen Kriterien, die, gemäß Angabe des pU, ebenfalls dem deutschen Versorgungskontext entsprechen.

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

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - BCVA (gemessen mittels ETDRS-Sehtafeln)
 - Gesundheitszustand (erhoben mittels National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 [NEI VFQ-25], Subskala Allgemeiner Gesundheitszustand)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels NEI VFQ-25)
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs)
 - okulare UEs
 - okulare SUEs
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) 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: Faricimab vs. Aflibercept

Studie	Endpunkte									
	Gesamtmortalität	Sehschärfe (BCVA) ^a	Gesundheitszustand (NEI VFQ-25, Subskala Allgemeiner Gesundheitszustand)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (NEI VFQ-25)	SUES ^b	Abbruch wegen UEs ^b	Okulare UEs ^{a, b}	Okulare SUES ^{a, b}	Weitere spezifische UEs ^c	
RHINE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein
YOSEMITE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein
<p>a. bezieht sich auf das Studienauge</p> <p>b. enthält Ereignisse der Grunderkrankung; in der vorliegenden Datensituation sind die Auswertungen jedoch verwertbar, da davon ausgegangen wird, dass die in die jeweilige Auswertung eingehenden erkrankungsbezogenen Ereignisse keine relevanten Auswirkungen auf die Studienergebnisse haben</p> <p>c. Es wurden keine weiteren spezifischen UEs basierend auf den in den relevanten Studien aufgetretenen unerwünschten Ereignissen identifiziert.</p> <p>BCVA: bestkorrigierte Sehschärfe; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; NEI VFQ-25: National Eye Institute Function Questionnaire-25; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>										

Anmerkungen zu den eingeschlossenen Endpunkten und Analysen

Bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA)

Die BCVA wurde in beiden Studien mittels ETDRS-Sehtafeln mit einem initialen Abstand von 4 Metern gemessen. Eine Sehtafel umfasst 14 Sehzeichenreihen mit jeweils 5 Buchstaben und besteht somit aus insgesamt 70 Buchstaben. Die Größe der Buchstaben nimmt mit jeder Reihe ab.

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

Der pU legt im Dossier sowohl stetige Auswertungen als auch Responderanalysen zur Verbesserung und zur Vermeidung einer Verschlechterung der BCVA vor. Da in der vorliegenden Indikation, laut Stellungnahme zur Therapie des DMÖ [16], eine Behandlung mit intravitreal verabreichten Medikamenten wie Faricimab bzw. Aflibercept nur erfolgen soll, wenn aufgrund der

Beurteilung der Krankheitsaktivität eine positive Beeinflussung des funktionellen und / oder morphologischen Befunds erwartet werden kann, ist primär eine Auswertung zur Verbesserung der BCVA relevant. Entsprechend der in den Nutzenbewertungen zu Ocriplasmin [17,18] dargestellten Gründe wird für die vorliegende Bewertung 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.

NEI VFQ-25

Der NEI VFQ-25 ist ein Fragebogen zur Messung der visusbezogenen Lebensqualität, der aus insgesamt 26 Items und 12 Subskalen besteht [19]. Davon wird mit 25 Items (11 Subskalen) das Sehvermögen und mit 1 Item (1 Subskala) die allgemeine Gesundheit abfragt.

Die Werte aller Items werden auf einen Score von 0 bis 100 transformiert und pro Subskala ein über die Items der Subskala gemittelter Score berechnet. Der Summenscore ergibt sich letztlich aus dem Mittelwert der gemittelten Scores der Subskalen. Dabei wird die Subskala zur allgemeinen Gesundheit nicht einbezogen. Der Summenscore des NEI VFQ-25 kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen, wobei höhere Werte eine bessere visusbezogene Lebensqualität bedeuten.

Der pU legt Responderanalysen zur Verbesserung des Summenscores des NEI VFQ-25 und der 12 Subskalen um jeweils ≥ 15 Punkte vor. In Modul 4 A erläutert der pU, dass Patientinnen und Patienten als Responder gewertet wurden, wenn sie an mindestens 1 Visite bis zu Woche 56 das Responsekriterium erfüllt haben. Der NEI VFQ-25 wurde in diesem Zeitraum an Tag 1, zu Woche 24 und Woche 52 bzw. bei vorzeitigem Studienabbruch erhoben. Es liegen somit keine Responderanalysen vor, bei denen ausschließlich jene Patientinnen und Patienten als Responder gewertet wurden, die zu Woche 52 eine Verbesserung des Summenscores bzw. der Scores der Subskalen um ≥ 15 Punkte gezeigt haben. Somit werden für die vorliegende Bewertung die stetigen Auswertungen herangezogen, die der pU ergänzend im Anhang 4-G darstellt. In den Responderanalysen zeigt sich, analog zu den stetigen Auswertungen, jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Subskala zur allgemeinen Gesundheit (1 Item) wird, abweichend vom Vorgehen des pU, der Kategorie Morbidität zugeordnet.

Nebenwirkungen

Der pU legt im Dossier für die Gesamtraten der UEs und SUEs keine zusätzlichen UE-Analysen vor, bei denen entsprechend den Vorgaben der Dossievorlage [20] erkrankungsbezogene Ereignisse (z. B. PT Diabetisches Retinaödem) unberücksichtigt bleiben. Analog legt der pU für die Gesamtraten okulare UEs und okulare SUEs keine Auswertungen ohne Ereignisse, die auf die Grunderkrankung zurückzuführen sind, vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die UE-Gesamtraten einschließlich der Ereignisse der Grunderkrankung herangezogen, da in der

vorliegenden Datensituation davon ausgegangen wird, dass die in diese Auswertungen eingehenden erkrankungsbezogenen Ereignisse keine relevanten Auswirkungen auf die Studienergebnisse haben.

I 4.2 Verzerrungspotenzial

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

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

Studie	Studienebene	Endpunkte								
		Gesamtmortalität	Sehschärfe (BCVA) ^a	Gesundheitszustand (NEI VFQ-25 Subskala Allgemeiner Gesundheitszustand)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (NEI VFQ-25)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Okulare UEs ^a	Okulare SUEs ^a	Weitere spezifische UEs
RHINE	N	N	N	N	N	N	N	N	N	–
YOSEMITE	N	N	N	N	N	N	N	N	N	–

a. bezieht sich auf das Studienauge
 BCVA: bestkorrigierte Sehschärfe; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; H: hoch; N: niedrig; NEI VFQ-25: National Eye Institute Function Questionnaire-25; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

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

I 4.3 Ergebnisse

Tabelle 12 und Tabelle 13 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Faricimab mit Aflibercept bei Erwachsenen mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

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

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Faricimab		Aflibercept		Faricimab vs. Aflibercept RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Woche 56					
Mortalität					
Gesamtmortalität					
RHINE	319	0 (0)	314	5 (1,6)	0 [0; n. b.]; 0,024 ^b
YOSEMITE	313	9 (2,9)	311	4 (1,3)	2,24 [0,70; 7,18]; 0,212 ^b
gesamt					0,99 [0,40; 2,47] ^c ; 0,981 ^d
Morbidität					
BCVA ^e (Verbesserung um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben ^f)					
RHINE	294	155 (52,7)	279	151 (54,1)	0,97 [0,84; 1,12]; 0,791 ^b
YOSEMITE	276	161 (58,3)	276	159 (57,6)	1,03 [0,90; 1,18]; 0,916 ^b
gesamt					1,00 [0,91; 1,10]; 0,916 ^d
BCVA ^e (Verbesserung um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben ^f), ergänzend dargestellt					
RHINE	294	83 (28,2)	279	85 (30,5)	0,97 [0,76; 1,23]; 0,600 ^b
YOSEMITE	276	98 (35,5)	276	88 (31,9)	1,10 [0,88; 1,37]; 0,530 ^b
gesamt					1,04 [0,88; 1,22]; 0,799 ^d
Nebenwirkungen					
UEs ^g (ergänzend dargestellt)					
RHINE	319	234 (73,4)	314	246 (78,3)	–
YOSEMITE	313	255 (81,5)	311	245 (78,8)	–
SUEs ^g					
RHINE	319	52 (16,3)	314	58 (18,5)	0,88 [0,63; 1,24]; 0,533 ^b
YOSEMITE	313	77 (24,6)	311	58 (18,6)	1,32 [0,97; 1,79]; 0,072 ^b
Gesamt					1,10 [0,88; 1,38]; 0,408 ^d
Abbruch wegen UEs					
RHINE ^g	319	4 (1,3)	314	3 (1,0)	1,31 [0,30; 5,82]; 0,804 ^b
YOSEMITE	313	8 (2,6)	311	3 (1,0)	2,65 [0,71; 9,89]; 0,140 ^b
gesamt					1,98 [0,75; 5,24]; 0,162 ^d
okulare UEs ^{e, g}					
RHINE	319	116 (36,4)	314	109 (34,7)	1,05 [0,85; 1,29]; 0,712 ^b
YOSEMITE	313	105 (33,5)	311	103 (33,1)	1,01 [0,81; 1,26]; 0,937 ^b
gesamt					1,03 [0,89; 1,20]; 0,696 ^d

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Faricimab vs. Aflibercept (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Faricimab		Aflibercept		Faricimab vs. Aflibercept RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
okulare SUEs ^{e, g}					
RHINE	319	9 (2,8)	314	6 (1,9)	1,48 [0,53; 4,10]; 0,533 ^b
YOSEMITE	313	9 (2,9)	311	2 (0,6)	4,47 [0,97; 20,53]; 0,038 ^{b, h}
gesamt					2,23 [0,97; 5,08]; 0,051 ^d

a. RR und KI aus Regressionsmodell; für Morbiditätsempunkte stratifiziert nach BCVA zu Tag 1 (< 64 vs. ≥ 64 ETDRS-Buchstaben), Vorbehandlung mit intravitrealen Anti-VEGF-Therapien (ja vs. nein) und Region (USA/Kanada vs. Asien/Rest der Welt), für gepoolte Analyse jeweils zusätzlich stratifiziert nach Studie

b. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [21])

c. Trotz statistisch signifikanter Heterogenität (p = 0,003 [Likelihood-Ratio-Test]) wird in der vorliegenden Datensituation der gemeinsame Effektschätzer dargestellt.

d. Berechnung aus IPD-Metaanalyse mit Faktor Studie als fester Effekt (zum Modell siehe Fußnote „a“); p-Wert: Cochran-Mantel-Haenszel Test

e. bezieht sich auf das Studienauge

f. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme der BCVA um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben (bzw. ergänzend dargestellt ≥ 15 ETDRS-Buchstaben) im Vergleich zum Studienbeginn gemittelt über die Wochen 48, 52 und 56 (Skalenspannweite von 0 bis 100); Beobachtungen nach einem COVID-19-bezogenen Ereignis wurden in der Analyse nicht berücksichtigt

g. enthält Ereignisse der Grunderkrankung

h. Diskrepanz zwischen KI und p-Wert aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden

BCVA: bestkorrigierte Sehschärfe; COVID-19: Coronavirus Disease 2019 (Coronavirus-Krankheit 2019); ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; IPD: individuelle Patientendaten; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Faricimab vs. Aflibercept (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Faricimab			Aflibercept			Faricimab vs. Aflibercept MD [95 %-KI] ^b ; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW ^b (SE)	
Morbidität							
NEI VFQ-25 ^c							
Subskala Allgemeiner Gesundheitszustand							
RHINE	275	45,38 (21,54)	4,64 (1,09)	259	44,25 (21,34)	6,52 (1,12)	-1,88 [-4,95; 1,19]; k. A.
YOSEMITE	256	47,02 (19,22)	3,44 (1,17)	248	46,19 (19,86)	4,80 (1,18)	-1,36 [-4,61; 1,90]; k. A.
gesamt							-1,65 [-3,88; 0,59] ^d ; k. A.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
NEI VFQ-25 ^c							
Summenscore							
RHINE	275	74,33 (17,47)	7,07 (0,66)	259	74,67 (18,54)	7,51 (0,68)	-0,44 [-2,31; 1,43]; k. A.
YOSEMITE	256	72,83 (18,15)	7,96 (0,71)	248	73,97 (17,70)	7,93 (0,71)	0,03 [-1,94; 2,00]; k. A.
gesamt							-0,20 [-1,55; 1,16] ^d ; k. A.
Subskala Allgemeine Sehkraft							
RHINE	275	60,88 (16,54)	9,98 (0,78)	259	60,64 (17,09)	10,03 (0,80)	-0,05 [-2,25; 2,15]
YOSEMITE	256	60,39 (16,33)	10,58 (0,80)	248	60,97 (16,31)	11,04 (0,81)	-0,46 [-2,68; 1,77]
gesamt							-0,25 [-1,81; 1,31] ^d
Subskala Augenschmerzen							
RHINE	275	81,35 (22,41)	4,61 (0,92)	259	83,67 (20,83)	4,64 (0,95)	-0,03 [-2,63; 2,56]
YOSEMITE	256	81,57 (20,38)	4,89 (0,93)	248	83,00 (20,06)	4,48 (0,95)	0,40 [-2,21; 3,01]
gesamt							0,19 [-1,66; 2,03] ^d

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Faricimab vs. Aflibercept (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Faricimab			Aflibercept			Faricimab vs. Aflibercept MD [95 %-KI] ^b ; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW ^b (SE)	
Subskala Nahsicht							
RHINE	274	64,66 (23,98)	10,66 (1,04)	259	65,19 (24,26)	9,89 (1,07)	0,77 [-2,15; 3,69]
YOSEMITE	256	63,35 (23,48)	10,28 (1,08)	248	63,47 (23,90)	10,74 (1,10)	-0,46 [-3,49; 2,57]
gesamt							0,19 [-1,91; 2,30] ^d
Subskala Fernsicht							
RHINE	274	73,52 (21,86)	8,67 (0,94)	259	74,47 (23,53)	7,96 (0,96)	0,71 [-1,93; 3,35]
YOSEMITE	256	71,18 (22,04)	9,13 (0,98)	248	71,44 (22,60)	8,50 (0,99)	0,63 [-2,11; 3,36]
gesamt							0,67 [-1,24; 2,57] ^d
Subskala Soziale Funktionsfähigkeit							
RHINE	275	86,17 (18,50)	3,94 (0,86)	259	86,50 (19,47)	4,18 (0,89)	-0,24 [-2,67; 2,20]
YOSEMITE	256	84,31 (20,30)	5,53 (0,89)	248	83,69 (21,08)	4,76 (0,90)	0,77 [-1,71; 3,25]
gesamt							0,26 [-1,48; 2,00] ^d
Subskala Psychisches Befinden							
RHINE	275	62,74 (25,73)	10,88 (1,11)	259	62,84 (29,18)	11,77 (1,14)	-0,89 [-4,00; 2,23]
YOSEMITE	256	62,48 (27,01)	12,40 (1,18)	248	63,98 (26,13)	13,28 (1,19)	-0,88 [-4,18; 2,41]
gesamt							-0,86 [-3,12; 1,40] ^d
Subskala Ausübung sozialer Rollen							
RHINE	275	67,40 (27,63)	8,96 (1,29)	259	64,78 (31,64)	9,44 (1,32)	-0,48 [-4,11; 3,15]
YOSEMITE	256	65,60 (29,08)	11,18 (1,38)	248	67,45 (29,70)	11,12 (1,40)	0,07 [-3,80; 3,94]
gesamt							-0,17 [-2,82; 2,48] ^d
Subskala Abhängigkeit von Anderen							
RHINE	275	78,94 (28,04)	6,29 (1,15)	259	78,81 (29,36)	7,48 (1,18)	-1,19 [-4,42; 2,04]
YOSEMITE	256	78,63 (27,27)	7,70 (1,19)	248	79,60 (26,73)	7,69 (1,20)	0,02 [-3,31; 3,34]
gesamt							-0,59 [-2,90; 1,72] ^d

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Faricimab vs. Aflibercept (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Faricimab			Aflibercept			Faricimab vs. Aflibercept MD [95 %-KI] ^b ; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW ^b (SE)	
Subskala Probleme mit Autofahren							
RHINE				keine verwertbaren Daten ^e			
YOSEMITE				keine verwertbaren Daten ^e			
Subskala Probleme mit Farbsehen							
RHINE	266	92,89 (15,22)	1,74 (0,75)	256	92,60 (16,36)	3,43 (0,77)	-1,69 [-3,80; 0,41]
YOSEMITE	256	91,10 (17,61)	2,69 (0,8)	248	91,15 (17,15)	3,55 (0,81)	-0,86 [-3,08; 1,37]
gesamt							-1,28 [-2,81; 0,25] ^d
Subskala Peripheres Sehen							
RHINE	275	80,25 (23,99)	5,50 (1,01)	259	81,31 (23,30)	6,06 (1,04)	-0,56 [-3,41; 2,29]
YOSEMITE	256	75,40 (25,48)	7,11 (1,09)	246	80,86 (22,47)	6,04 (1,11)	1,07 [-1,99; 4,13]
gesamt							0,27 [-1,82; 2,35] ^d
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. wenn nicht anders angegeben: MMRM mit den Kovariablen Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite und Baseline-Wert, adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung (BCVA zu Tag 1 [< 64 vs. ≥ 64 ETDRS-Buchstaben], Vorbehandlung mit intravitrealen Anti-VEGF-Therapien [ja vs. nein] und Region [USA/Kanada vs. Asien/Rest der Welt]), für gepoolte Analyse jeweils zusätzlich stratifiziert nach Studie; Effekt bezieht sich auf die Differenz der mittleren Änderung zu Woche 52; Beobachtungen nach einem COVID-19-bezogenen Ereignis wurden in der Analyse nicht berücksichtigt</p> <p>c. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik / gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>d. Berechnung aus IPD-Metaanalyse mit Faktor Studie als fester Effekt (siehe Fußnote „b“ zum Modell)</p> <p>e. Der Anteil der in die Auswertung eingehenden Patientinnen und Patienten beträgt < 70 %.</p> <p>BCVA: bestkorrigierte Sehschärfe; COVID-19: Coronavirus Disease 2019 (Coronavirus-Krankheit 2019); ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; IPD: individuelle Patientendaten; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NEI VFQ-25: National Eye Institute Function Questionnaire-25; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor</p>							

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

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.

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Bewertung werden folgende potenzielle Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- BCVA zu Tag 1 (< 64 ETDRS-Buchstaben vs. ≥ 64 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 Endpunkte Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität (NEI VFQ-25) liegen im Dossier ausschließlich Subgruppenanalysen für die Responderanalysen vor, nicht aber für die stetigen Auswertungen.

Tabelle 14 stellt die Subgruppenergebnisse von Faricimab im Vergleich zu Aflibercept dar.

Tabelle 14: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Faricimab vs. Aflibercept

Endpunkt Merkmal Studie Subgruppe	Faricimab		Aflibercept		Faricimab vs. Aflibercept	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
Nebenwirkungen						
Abbruch wegen UE						
BCVA zu Tag 1						
RHINE						
< 64 ETDRS-Buchstaben	143	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
≥ 64 ETDRS-Buchstaben	174	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
YOSEMITE						
< 64 ETDRS-Buchstaben	138	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
≥ 64 ETDRS-Buchstaben	175	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
gesamt					Interaktion:	0,002 ^a
< 64 ETDRS-Buchstaben	281	8 (2,8)	284	0 (0)	n. b.	0,004 ^b
≥ 64 ETDRS-Buchstaben	349	4 (1,1)	341	6 (1,8)	0,65 [0,19; 2,29] ^b	0,501 ^b
a. Interaktionstest basierend auf einer Log-binomial-Regression						
b. IPD-Metaanalyse, Log-binomial-Regression mit Faktor Studie als fester Effekt; p-Wert: Cochran-Mantel-Haenszel-Test						
BCVA: bestkorrigierte Sehschärfe; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; IPD: individuelle Patientendaten; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis						

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt in der Metaanalyse eine Effektmodifikation durch das Merkmal BCVA zu Tag 1 vor. Für Patientinnen und Patienten mit einer BCVA von < 64 ETDRS-Buchstaben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Faricimab im Vergleich zu Aflibercept. Für Patientinnen und Patienten mit einer BCVA von ≥ 64 ETDRS-Buchstaben zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Da für den Endpunkt Abbruch wegen UEs im Dossier keine ausreichenden Informationen vorliegen, die eine Einordnung als schwerwiegend / schwer erlauben, wird der Endpunkt Abbruch wegen UEs der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet. Auf Basis der dargestellten Ergebnisse wird davon ausgegangen, dass das Ausmaß des Effekts in der Subgruppe mit einer BCVA von < 64 ETDRS-Buchstaben nicht mehr als geringfügig ist. Folglich werden die Ergebnisse aus dieser Subgruppenanalyse in der vorliegenden Konstellation insgesamt als nicht relevant angesehen und in der Nutzenbewertung nicht weiter betrachtet.

Für weitere Endpunkte, zu denen im Dossier Subgruppenanalysen vorliegen, wurde gemäß der in der Nutzenbewertung beschriebenen Methodik keine relevante Effektmodifikation durch das Alter, das Geschlecht oder die BCVA identifiziert.

Ergänzender Hinweis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Fachinformation von Aflibercept [23] 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 [13] war eine Flexibilisierung des Behandlungsintervalls erst nach 12 Monaten möglich. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde die ursprüngliche Fachinformation zugrunde gelegt.

I 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.

I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Faricimab vs. Aflibercept

Endpunktkategorie Endpunkt	Faricimab vs. Aflibercept Ereignisanteil (%) bzw. MD Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	0 %–2,9 % vs. 1,3 %–1,6 % ^c RR: 0,99 [0,40; 2,47] p = 0,981	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
BCVA (Verbesserung um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben)	52,7 %–58,3 % vs. 54,1 %–57,6 % ^c RR: 1,00 [0,91; 1,10] p = 0,916	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (NEI VFQ- 25, Subskala Allgemeiner Gesundheitszustand)	3,44–4,64 vs. 4,80–6,52 ^c MD: –1,65 [–3,88; 0,59] p = k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
NEI VFQ-25 (Summenscore)	7,07–7,96 vs. 7,51–7,93 ^c MD: –0,20 [–1,55; 1,16] p = k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	16,3 %–24,6 % vs. 18,5 %–18,6 % ^c RR: 1,10 [0,88; 1,38] p = 0,408	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	1,3 %–2,6 % vs. 1,0 % ^c RR: 1,98 [0,75; 5,24] p = 0,162	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
okulare UEs	33,5 %–36,4 % vs. 33,1 %–34,7 % ^c RR: 1,03 [0,89; 1,20] p = 0,696	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
okulare SUEs	2,8 %–2,9 % vs. 0,6 %–1,9 % ^c RR: 2,23 [0,97; 5,08] p = 0,051	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 und dem Skalenniveau der Zielgröße mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen bzw. unteren Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o bzw. KI_u)</p> <p>c. minimale und maximale Ereignisanteile bzw. mittlere Änderungen pro Behandlungsarm in den eingeschlossenen Studien</p> <p>BCVA: bestkorrigierte Sehschärfe; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; KI_u: untere Grenze des Konfidenzintervalls; MD: Mittelwertdifferenz; n. b.: nicht berechenbar; NEI VFQ-25: National Eye Institute Function Questionnaire-25; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 16 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Faricimab im Vergleich zu Aflibercept

Positive Effekte	Negative Effekte
–	–

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

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

Tabelle 17 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Faricimab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 17: 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>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis des verlängerten Behandlungsintervalls von Faricimab einen Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

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

I 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 2022 [Zugriff: 29.12.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Roche. Primary CSR Study GR40398 (RHINE): A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Active Comparator-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Patients with Diabetic Macular Edema; Clinical Study Report; Report No. 1102957 [unveröffentlicht]. 2021.
3. Roche. Update CSR Study GR40398 (RHINE): A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Active Comparator-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab (RO6867461) in Patients with Diabetic Macular Edema; Clinical Study Report; Report No. 1112142 [unveröffentlicht]. 2022.
4. F. Hoffmann La Roche. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab (RO6867461) in Participants With Diabetic Macular Edema (RHINE) [online]. 2022 [Zugriff: 02.11.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03622593>.
5. F. Hoffmann La Roche. A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Active Comparator-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab (RO6867461) in Patients with Diabetic Macular Edema (RHINE) [online]. [Zugriff: 02.11.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005105-12.
6. Wykoff CC, Abreu F, Adamis AP et al. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab with extended dosing up to every 16 weeks in patients with diabetic macular oedema (YOSEMITE and RHINE): two randomised, double-masked, phase 3 trials. Lancet 2022; 399(10326): 741-755. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00018-6](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00018-6).
7. Roche. Primary CSR Study GR40349 (YOSEMITE): A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Active Comparator-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab (RO6867461) in Patients with Diabetic Macular Edema; Clinical Study Report; Report No. 1102956 [unveröffentlicht]. 2021.
8. Roche. Final CSR Study GR40349 (YOSEMITE): A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Active Comparator-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab (RO6867461) in Patients with Diabetic Macular Edema; Clinical Study Report; Report No. 1111791 [unveröffentlicht]. 2022.
9. F. Hoffmann La Roche. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab (RO6867461) in Participants With Diabetic Macular Edema (YOSEMITE) [online]. 2022 [Zugriff: 02.11.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03622580>.

10. F. Hoffmann La Roche. A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Active Comparator-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of RO6867461 in Patients with Diabetic Macular Edema (YOSEMITE) [online]. [Zugriff: 02.11.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005104-10.
11. Chugai Pharmaceutical. A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Active Comparator-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of RO6867461 in Patients With Diabetic Macular Edema (YOSEMITE) [online]. 2022 [Zugriff: 02.11.2022]. URL: <https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-184151>.
12. Roche. Vabysmo 120mg/ml Injektionslösung [online]. 2022 [Zugriff: 15.11.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
13. Bayer. Eylea 40 mg/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche [online]. 2021 [Zugriff: 15.11.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
14. Garweg JG, Štefanickova J, Hoyng C et al. Dosing Regimens of Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema Beyond the First Year: VIOLET, a Prospective Randomized Trial. Adv Ther 2022; 39(6): 2701-2716. <https://dx.doi.org/10.1007/s12325-022-02119-z>.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Brolucizumab (Neues Anwendungsgebiet: diabetisches Makulaödem) [online]. 2022 [Zugriff: 16.11.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8906/2022-10-20_AM-RL-XII_Brolucizumab_D-808_TrG.pdf.
16. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands. Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands zur Therapie des diabetischen Makulaödems [online]. 2019 [Zugriff: 19.12.2022]. URL: https://www.dog.org/wp-content/uploads/2013/03/Stellungnahme_DMOe_2019_08..pdf.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ocriplasmin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2013 [Zugriff: 22.12.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/A13-20_Ocriplasmin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
18. 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.

19. 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>.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; Anlage II zum 5. Kapitel – Format und Gliederung des Dossiers, einzureichende Unterlagen, Vorgaben für technische Standards [online]. [Zugriff: 19.12.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/anlage/167/>.
21. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. [https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
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. Bayer. Eylea 40 mg/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche [online]. 2022 [Zugriff: 03.01.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Faricimab

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

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

Suchstrategie
faricimab OR RG-7716 OR RO-6867461

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

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

Suchstrategie
faricimab* OR RG-7716 OR RG7716 OR (RG 7716) OR RO-6867461 OR RO6867461 OR (RO 6867461)

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

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

Suchstrategie
faricimab OR RG-7716 OR RG7716 OR RG 7716 OR RO-6867461 OR RO6867461 OR RO 6867461

I Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für Systemorganklassen (SOCs) und bevorzugte Begriffe (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
- Gesamtrate 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.

Tabelle 18: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Faricimab vs. Aflibercept, (RHINE, Woche 56) (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Faricimab N = 319	Aflibercept N = 314
SOC^b		
PT^b		
RHINE		
Gesamtrate UEs^c	234 (73,4)	246 (78,3)
Blood and lymphatic system disorders	9 (2,8)	12 (3,8)
Anaemia	4 (1,3)	10 (3,2)
Cardiac disorders	21 (6,6)	16 (5,1)
Eye disorders	132 (41,4)	135 (43,0)
Cataract	32 (10,0)	19 (6,1)
Conjunctival haemorrhage	21 (6,6)	22 (7,0)
Diabetic retinal oedema	20 (6,3)	17 (5,4)
Diabetic retinopathy	7 (2,2)	12 (3,8)
Dry eye	13 (4,1)	8 (2,5)
Eye pain	10 (3,1)	12 (3,8)
Vitreous detachment	11 (3,4)	19 (6,1)
Vitreous floaters	12 (3,8)	15 (4,8)
Gastrointestinal disorders	33 (10,3)	24 (7,6)
General disorders and administration site conditions	18 (5,6)	20 (6,4)
Infections and infestations	81 (25,4)	113 (36,0)
Cellulitis	3 (0,9)	11 (3,5)
Nasopharyngitis	21 (6,6)	31 (9,9)
Urinary tract infection	11 (3,4)	21 (6,7)
Injury, poisoning and procedural complications	37 (11,6)	44 (14,0)
Fall	7 (2,2)	10 (3,2)
Medication error	10 (3,1)	4 (1,3)
Investigations	21 (6,6)	35 (11,1)
Intraocular pressure increased	10 (3,1)	11 (3,5)
Metabolism and nutrition disorders	36 (11,3)	25 (8,0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	22 (6,9)	30 (9,6)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	4 (1,3)	11 (3,5)
Nervous system disorders	31 (9,7)	23 (7,3)
Renal and urinary disorders	10 (3,1)	16 (5,1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	29 (9,1)	18 (5,7)
Cough	15 (4,7)	7 (2,2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	16 (5,0)	15 (4,8)
Vascular disorders	36 (11,3)	25 (8,0)
Hypertension	19 (6,0)	12 (3,8)

Tabelle 18: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Faricimab vs. Aflibercept, (RHINE, Woche 56) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Faricimab N = 319	Aflibercept N = 314
SOC ^b PT ^b		
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 23.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A, Anhang 4-G des Dossiers übernommen c. enthält Ereignisse der Grunderkrankung 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		

Tabelle 19: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Faricimab vs. Aflibercept (RHINE, Woche 56)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Faricimab N = 319	Aflibercept N = 314
RHINE		
Gesamtrate SUEs ^c	52 (16,3)	58 (18,5)
Cardiac disorders	12 (3,8)	11 (3,5)
Eye disorders	13 (4,1)	4 (1,3)
Infections and infestations	8 (2,5)	23 (7,3)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 23.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A, Anhang 4-G des Dossiers übernommen c. enthält Ereignisse der Grunderkrankung 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		

Tabelle 20: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Faricimab vs. Aflibercept (RHINE, Woche 56)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Faricimab N = 319	Aflibercept N = 314
RHINE		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs^b	4 (1,3)	3 (1,0)
Eye disorders	3 (0,9)	0 (0)
Corneal infiltrates	1 (0,3)	0 (0)
Diabetic eye disease	1 (0,3)	0 (0)
Open angle glaucoma	1 (0,3)	0 (0)
Infections and infestations	0 (0)	1 (0,3)
Endophthalmitis	0 (0)	1 (0,3)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (0,3)	1 (0,3)
Adenocarcinoma	0 (0)	1 (0,3)
Colon cancer	1 (0,3)	1 (0,3)
Nervous system disorders	0 (0)	1 (0,3)
Spinal cord compression	0 (0)	1 (0,3)
a. MedDRA-Version 23.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A, Anhang 4-G des Dossiers übernommen		
b. enthält Ereignisse der Grunderkrankung		
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		

Tabelle 21: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Faricimab vs. Aflibercept, (YOSEMITE, Woche 56) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Faricimab N = 313	Aflibercept N = 311
YOSEMITE		
Gesamtrate UEs^c	255 (81,5)	245 (78,8)
Blood and lymphatic system disorders	11 (3,5)	18 (5,8)
Anaemia	8 (2,6)	9 (2,9)
Cardiac disorders	26 (8,3)	25 (8,0)
Eye disorders	142 (45,4)	134 (43,1)
Cataract	25 (8,0)	27 (8,7)
Conjunctival haemorrhage	28 (8,9)	23 (7,4)
Diabetic retinal oedema	22 (7,0)	20 (6,4)
Diabetic retinopathy	11 (3,5)	9 (2,9)
Eye pain	6 (1,9)	12 (3,9)
Vitreous detachment	16 (5,1)	12 (3,9)
Gastrointestinal disorders	34 (10,9)	32 (10,3)
General disorders and administration site conditions	24 (7,7)	18 (5,8)
Infections and infestations	92 (29,4)	111 (35,7)
Bronchitis	8 (2,6)	11 (3,5)
Nasopharyngitis	15 (4,8)	22 (7,1)
Upper respiratory tract infection	10 (3,2)	6 (1,9)
Urinary tract infection	8 (2,6)	13 (4,2)
Injury, poisoning and procedural complications	43 (13,7)	28 (9,0)
Fall	10 (3,2)	7 (2,3)
Investigations	26 (8,3)	31 (10,0)
Metabolism and nutrition disorders	36 (11,5)	38 (12,2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	31 (9,9)	25 (8,0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	15 (4,8)	6 (1,9)
Nervous system disorders	40 (12,8)	34 (10,9)
Psychiatric disorders	5 (1,6)	13 (4,2)
Renal and urinary disorders	16 (5,1)	29 (9,3)
Chronic kidney disease	3 (1,0)	10 (3,2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	25 (8,0)	22 (7,1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	16 (5,1)	13 (4,2)
Vascular disorders	33 (10,5)	34 (10,9)
Hypertension	19 (6,1)	25 (8,0)

Tabelle 21: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Faricimab vs. Aflibercept, (YOSEMITE, Woche 56) (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Faricimab N = 313	Aflibercept N = 311
SOC ^b PT ^b		
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 23.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A, Anhang 4-G des Dossiers übernommen c. enthält Ereignisse der Grunderkrankung 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		

Tabelle 22: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Faricimab vs. Aflibercept (YOSEMITE, Woche 56)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Faricimab N = 313	Aflibercept N = 311
SOC ^b PT ^b		
YOSEMITE		
Gesamtrate SUEs ^c	77 (24,6)	58 (18,6)
Cardiac disorders	13 (4,2)	15 (4,8)
Eye disorders	12 (3,8)	7 (2,3)
Infections and infestations	20 (6,4)	20 (6,4)
Injury, poisoning and procedural complications	10 (3,2)	2 (0,6)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 23.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A, Anhang 4-G des Dossiers übernommen c. enthält Ereignisse der Grunderkrankung 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		

Tabelle 23: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Faricimab vs. Aflibercept (YOSEMITE, Woche 56)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Faricimab N = 313	Aflibercept N = 311
YOSEMITE		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs	8 (2,6)	3 (1,0)
Cardiac disorders	1 (0,3)	0 (0)
Myocardial infarction	1 (0,3)	0 (0)
Eye disorders	2 (0,6)	1 (0,3)
Retinal artery occlusion	0 (0)	1 (0,3)
Uveitis	2 (0,6)	0 (0)
Immune system disorders	1 (0,3)	1 (0,3)
Allergy to chemicals	1 (0,3)	0 (0)
Contrast media allergy	0 (0)	1 (0,3)
Infections and infestations	2 (0,6)	0 (0)
Endophthalmitis	2 (0,6)	0 (0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (0,6)	0 (0)
Neoplasm	1 (0,3)	0 (0)
Plasma cell myeloma	1 (0,3)	0 (0)
Nervous system disorders	0 (0)	1 (0,3)
Dementia Alzheimer's type	0 (0)	1 (0,3)
a. MedDRA-Version 23.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A, Anhang 4-G des Dossiers 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		

I Anhang C 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.

„Dieses Arzneimittel muss von einem qualifizierten Arzt mit Erfahrung in der Durchführung intravitrealer Injektionen appliziert werden. Jede Durchstechflasche ist nur für die Behandlung eines einzigen Auges zu verwenden.

A: Erwachsene Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ

Die empfohlene Dosis beträgt 6 mg (0,05 ml Lösung), angewendet als intravitreale Injektion alle 4 Wochen (monatlich) für die ersten 4 Dosen.

Anschließend wird die Behandlung in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität („Treat and Extend“) individuell angepasst. Basierend auf der ärztlichen Beurteilung der anatomischen und/oder visuellen Befunde des Patienten kann das Dosierungsintervall in Schritten von bis zu 4 Wochen auf bis zu 16 Wochen (4 Monate) verlängert werden. Wenn sich die anatomischen und/oder visuellen Befunde ändern, ist das Behandlungsintervall entsprechend anzupassen und eine Intervallverkürzung ist vorzunehmen, wenn sich anatomische und/oder visuelle Befunde verschlechtern (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Behandlungsintervalle mit weniger als 4 Wochen zwischen den Injektionen wurden nicht untersucht. Die Kontrolle zwischen den Injektionsterminen ist in Abhängigkeit vom Zustand des Patienten und nach Ermessen des Arztes zu planen. Es besteht jedoch keine Notwendigkeit einer monatlichen Kontrolle zwischen den Injektionen.

B: Erwachsene Patienten mit nAMD

Die empfohlene Dosis beträgt 6 mg (0,05 ml Lösung), angewendet als intravitreale Injektion alle 4 Wochen (monatlich) für die ersten 4 Dosen.

Anschließend wird 20 und/oder 24 Wochen nach Einleitung der Behandlung eine Beurteilung der Krankheitsaktivität basierend auf den anatomischen und/oder visuellen Befunden empfohlen, um die Behandlung an den individuellen Patienten anpassen zu können. Bei Patienten ohne Krankheitsaktivität ist eine Verabreichung von Faricimab alle 16 Wochen (4 Monate) zu erwägen. Bei Patienten mit Krankheitsaktivität ist eine Behandlung alle 8 Wochen (2 Monate) oder 12 Wochen (3 Monate) zu erwägen. Für Behandlungsintervalle von 8 Wochen oder weniger zwischen den Injektionen gibt es nur begrenzte Sicherheitsdaten. Die Kontrolle zwischen den Injektionsterminen ist in Abhängigkeit vom Zustand des Patienten und nach Ermessen des Arztes zu planen. Es besteht jedoch keine Notwendigkeit einer monatlichen Kontrolle zwischen den Injektionen.

Folgende Angaben beziehen sich auf beide Anwendungsgebiete***Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung***

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen liegen laut Fachinformation für folgende Themen vor: Rückverfolgbarkeit, durch die intravitreale Injektion bedingte Reaktionen, Erhöhung des intraokularen Drucks, systemische Wirkungen, Immunogenität, beidseitige Behandlung, gleichzeitige Anwendung anderer Anti-VEGF-Arzneimittel, Aussetzen der Behandlung, Einriss des retinalen Pigmentepithels, Populationen mit begrenzten Daten und Natriumgehalt.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Basierend auf der Biotransformation und Elimination von Faricimab sind keine Wechselwirkungen zu erwarten. Faricimab ist jedoch nicht gleichzeitig mit anderen systemischen oder okularen Anti-VEGF-Arzneimitteln zu verabreichen.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit***Frauen im gebärfähigen Alter***

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung sowie nach der letzten intravitrealen Injektion von Faricimab für mindestens 3 Monate eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Zur Anwendung von Faricimab bei Schwangeren liegen keine oder nur begrenzte Daten vor. Die systemische Exposition durch Faricimab nach okularer Anwendung ist gering, jedoch muss Faricimab aufgrund seines Wirkmechanismus (VEGF-Hemmung) als potentiell teratogen und embryo-/fetotoxisch eingeschätzt werden.

Faricimab darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der potenzielle Nutzen überwiegt das potenzielle Risiko für den Fetus.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Faricimab in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das gestillte Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Vabysmo darf während der Stillzeit nicht angewendet werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen abbrechen ist oder ob die Behandlung mit Faricimab abbrechen ist bzw. auf die Behandlung mit Faricimab verzichtet werden soll. Dabei ist sowohl der

Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

In einer 6-monatigen Studie mit Faricimab an Cynomolgus-Affen wurden keine Auswirkungen auf die Reproduktionsorgane oder die Fertilität beobachtet.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.8
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.10
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.10
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.10
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...	II.11
II 2.1 Behandlungsdauer	II.11
II 2.2 Verbrauch.....	II.12
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.12
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.12
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.12
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.14
II 2.7 Versorgungsanteile	II.16
II 3 Literatur.....	II.17

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: ATC-Codes der Antidiabetika.....	II.6
Tabelle 2: EBM-Ziffer der Fluoreszenzangiographie und OCT	II.7
Tabelle 3: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
Tabelle 4: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.10
Tabelle 5: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.14

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
DADB	Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung
DDD	definierte Tagesdosen (defined daily Dose)
DMÖ	Diabetisches Makulaödem
ETDRS	Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
OCT	optical coherence tomography (optische Kohärenztomografie)
pU	pharmazeutischer Unternehmer

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

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

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung Diabetisches Makulaödem (DMÖ) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Faricimab [1] als erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ.

In der vorliegenden Bewertung wird auf Basis von Angaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ eine Beteiligung der Fovea aufweisen. Es wird außerdem vorausgesetzt, dass ein klinisch signifikantes Makulaödem nach Early-Treatment-of-Diabetic-Retinopathy-Study(ETDRS)-Kriterien vorliegt.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der therapeutische Bedarf liegt laut pU in weiteren Behandlungsoptionen, die längere Behandlungsintervalle bei gleichzeitig hoher und langfristiger Wirksamkeit bieten und damit im klinischen Alltag die Bedürfnisse der Patientinnen und Patienten nach einem geringeren injektionsbedingten Behandlungsaufwand erfüllen.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU berechnet die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) mit 2 verschiedenen Ansätzen:

Untergrenze

Für die Untergrenze legt der pU eine Auswertung der Deutschen Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung (DADB) der Gesundheitsforen Leipzig GmbH von etwa 3,5 Millionen Versicherten aus 16 Krankenkassen in Deutschland zugrunde [2].

In einem retrospektiven Studiendesign wurden vollversicherte Personen ab 18 Jahren in den Berichtsjahren 2014 bis 2020 analysiert (u. a. n = 2 450 275 für das Jahr 2020). Personen

wurden als innerhalb der Zielpopulation identifiziert, wenn die folgenden 3 Aufgreifkriterien erfüllt waren:

- 1) mindestens 1 stationäre Haupt- oder Nebendiagnose oder 1 gesicherte ambulante Diagnose mit dem Code H36.0 gemäß der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision(ICD-10) für Retinopathia diabetica im Referenzjahr und
- 2) mindestens eine Antidiabetika-Verordnung (mindestens 183 definierte Tagesdosen [DDD], siehe Tabelle 1) und
- 3) mindestens eine DMÖ-relevante Diagnostik innerhalb des Beobachtungszeitraums von 2014 bis 2020 (Fluoreszenzangiographie oder optische-Kohärenztomographie[OCT]-Bildgebung, siehe Tabelle 2).

Tabelle 1: ATC-Codes der Antidiabetika

ATC	Bezeichnung
A10AB	Insuline und Analoga zur Injektion, schnell wirkend
A10AC	Insuline und Analoga zur Injektion, intermediär wirkend
A10AD	Insuline und Analoga zur Injektion, intermediär oder lang wirkend kombiniert mit schnell wirkend
A10AE	Insuline und Analoga zur Injektion, lang wirkend
A10AF	Insuline und Analoga zur Inhalation
A10BA	Biguanide
A10BB	Sulfonylharnstoffe
A10BD	Kombinationen oraler Antidiabetika
A10BF	Alpha-Glukosidasehemmer
A10BG	Thiazolidindione
A10BH	Dipeptidyl-Peptidase-4-(DPP-4)-Inhibitoren
A10BJ	Glucagon-like-Peptid-1-(GLP-1)-Rezeptoragonisten
A10BK	Natrium-Glucose-Cotransporter-2-(SGLT2)-Inhibitoren
A10BX	Andere Antidiabetika, exkl. Insuline
A10XH	Homöopathische und anthroposophische Antidiabetika
A10XP	Pflanzliche Antidiabetika
ATC ¹ : Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation	

¹ Die Erstellung der Dossierbewertung erfolgte unter Verwendung der Datenträger der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen (DDD) des BfArM. Als Datengrundlage diente die Version des Jahres 2020.

Tabelle 2: EBM-Ziffer der Fluoreszenzangiographie und OCT

EBM	Bezeichnung
06331	Fluoreszenzangiographie
06336	OCT zur Diagnostik am rechten Auge
06337	OCT zur Diagnostik am linken Auge
06338	OCT zur Therapiesteuerung am rechten Auge
06339	OCT zur Therapiesteuerung am linken Auge
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; OCT: optische Kohärenztomographie	

Als Ergebnis wurden für das Jahr 2020 und bei Anwendung aller 3 Aufgreifkriterien hochgerechnet eine Anzahl von 126 624 Patientinnen und Patienten identifiziert. Dies entspricht bei 61 113 531 gesetzlich versicherten Erwachsenen in Deutschland für das Jahr 2020 [2] einer Prävalenzrate von 0,21 %, die an einem DMÖ erkrankt waren.

Obergrenze

Das Vorgehen des pU bei der Herleitung der Obergrenze wird in Tabelle 3 zusammengefasst und anschließend näher erläutert.

Tabelle 3: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung	Anteil (%)	Patientenzahl
Bevölkerungszahl	–	83 591 000
Diabetes mellitus	7,5	6 259 579
diabetische Makulopathie	2,3	143 971
GKV-Anteil	88,1	126 836
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Für die Obergrenze zieht der pU eine Publikation mit Ergebnissen der deutschen Gutenberg-Gesundheitsstudie von Raum et al. (2015) [3] heran. Die Gutenberg-Gesundheitsstudie 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 (ca. 7,5 % der Studienpopulation) wurden 2,3 % mit diabetischer Makulopathie identifiziert. Eine diabetische Makulopathie wurde hierbei wie folgt definiert: Exsudat, Ödem, Einblutung, Microaneurysma angrenzend an die Fovea.

Übertragen auf 83 591 000 Personen in der Bevölkerungsvorausberechnung laut Statistischem Bundesamt (Variante G1-L2-W2, Auswirkungen einer niedrigen Geburtenhäufigkeit bei moderater Entwicklung der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos) [4] ergeben sich 143 971 Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation. Unter Zugrundelegung eines GKV-Anteils von 88,1 % [5,6] ermittelt der pU eine Anzahl von 126 836 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Die Angaben des pU sind rechnerisch nachvollziehbar. In der Gesamtschau sind die Patientenzahlen in der Untergrenze unsicher und in der Obergrenze unterschätzt. Bestehende Unsicherheiten hätten zudem durch eine breitere Spanne berücksichtigt werden können. Die maßgeblichen Gründe für diese Einschätzung werden im Folgenden beschrieben.

Zur Untergrenze

Das Vorgehen des pU zur Selektion der Zielgruppe ist nicht in allen Schritten vollständig nachvollziehbar. Es fehlen u. a. weitergehende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Auswertung, die eine Beurteilung der Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Für eine transparente Darstellung von Sekundärdatenanalysen wird eine Orientierung an Berichtsstandards wie z. B. der standardisierten Berichtsroutine für Sekundärdatenanalysen (STROSA) empfohlen [7].

Im Folgenden werden die wesentlichen Kritikpunkte dargelegt:

- Dadurch, dass in der Analyse mindestens 1 gesicherte ambulante Diagnose H36.0 als Aufgreifkriterium festgelegt wurde statt mindestens 2 gesicherte ambulante Diagnosen H36.0 fehlt eine zuverlässige Diagnosevalidierung für das Vorliegen eines diabetischen Makulaödems.
- Ferner ist unklar, wie die 183 DDD bestimmt wurden und ob sich die Angaben auf das Referenzjahr oder den Beobachtungszeitraum von 2014 bis 2020 beziehen.

Folgende Unsicherheiten betreffen die Verwendung von Routinedaten zur Herleitung der Zielpopulation in dem betreffenden Anwendungsgebiet:

- Anhand der verwendeten GKV-Routinedaten lässt sich nicht identifizieren, ob Patientinnen und Patienten eine Visusbeeinträchtigung erleiden, sodass dieser Aspekt nicht umgesetzt werden kann.
- Zudem lässt sich anhand der GKV-Routinedaten ein klinisch signifikantes Makulaödem nach ETDRS-Kriterien entsprechend der Vorgaben des G-BA ebenfalls nicht identifizieren. Auch wenn eine Fluoreszenzangiographie oder OCT durchgeführt wird, ist das Testergebnis nicht in GKV-Routinedaten dokumentiert.

- Ebenso lässt sich anhand der GKV-Routinedaten nicht herausfinden, ob eine Beteiligung der Fovea vorliegt.

Zur Obergrenze

Die Gutenberg-Gesundheitsstudie von Raum et al. (2015) [3] ist eine monozentrische Studie mit Teilnehmerinnen und Teilnehmern im Alter von 35 bis 74 Jahren. Der pU überträgt die daraus gewonnene Prävalenzrate der Diabetikerinnen und Diabetiker (ca. 7,5 %) auf die Gesamtbevölkerung. Diese Prävalenzrate liegt niedriger im Vergleich zu den Prävalenzraten von 9,81 % für Diabetes mellitus im Jahr 2015 aus der Analyse gesamtdeutscher vertragsärztlicher Abrechnungsdaten von Goffrier et al. (2017) [8] und zu 9,94 % für Diabetes mellitus im Jahr 2013 auf Grundlage der Daten des Arbeitspapiers des IQWiG in der Version 1.1 (2019) zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation für die Indikation Diabetes mellitus Typ 2 [9]. Die Patientenzahlen [9] 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.

Wie der pU bereits ausführt, wurden in der Studie von Raum et al. (2015) [3] 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 vom August 2019 u. a. zusätzlich eine OCT als Diagnoseinstrument unverzichtbar [10]. 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. Außerdem verwendet der pU den Anteil von 2,30 % derjenigen mit einer diabetischen Makulopathie implizit als Annäherung für diejenigen mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ. Da außerdem in der Studie keine Visusmessungen durchgeführt wurden, ist nicht auszuschließen, dass Patientinnen und Patienten ohne Visusbeeinträchtigung enthalten sind. Es besteht weiterhin 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. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ kann auch höher liegen [11].

Einordnung in vergangene Verfahren

In der Dossierbewertung von Brolucizumab im Jahr 2022 [11] ergab sich nach eigener Berechnung eine Spanne von 190 394 bis 240 792 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Im Vergleich dazu liegt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-

Zielpopulation im aktuellen Dossier zu Faricimab (126 624 bis 126 836) niedriger und ebenfalls niedriger als im Verfahren von Aflibercept aus dem Jahr 2014 (128 346 bis 132 357) [12].

Bei der Obergrenze der Patientenzahlen im aktuellen Dossier zu Faricimab ist von einer Unterschätzung auszugehen, da in der Studie von Raum et al. (2015) [3] eine vergleichsweise niedrige Prävalenzrate der Diabetikerinnen und Diabetiker (ca. 7,5 %) sowie mit 2,3 % ein vergleichsweise niedriger Anteil an Patientinnen und Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ angenommen wurde. Die Untergrenze stellt aufgrund der oben beschriebenen Unsicherheiten keine bessere Schätzung dar als die Untergrenze der Patientenzahlen aus der Dossierbewertung von Brolucizumab [11].

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU gibt an, dass sich für die Jahre 2023 bis 2027 kein Trend quantifizieren lässt, auch wenn ein Anstieg an Patientinnen und Patienten mit DMÖ in der Zukunft wahrscheinlich ist. Daher geht er von keiner Änderung der Patientenzahl in den nächsten 5 Jahren aus.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 4: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Faricimab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ ^b	126 624–126 836	In der Gesamtschau sind die Patientenzahlen in der Untergrenze unsicher und in der Obergrenze unterschätzt.
<p>a. Angaben des pU 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 of Diabetic Retinopathy Study; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

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

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

- Ranibizumab oder Aflibercept

Zu Faricimab sowie zu den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie liefert der pU sowohl für das 1. Behandlungsjahr als auch für das 2. Behandlungsjahr (statt Folgejahre) Angaben zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch sowie zu den Kosten.

Die Angaben zu den Therapiekosten beziehen sich auf die Anwendung an einem Auge. Eine Behandlung des 2. Auges ist möglich.

II 2.1 Behandlungsdauer

Alle 3 Therapien werden mit einer Upload-Phase initiiert. Faricimab wird alle 4 Wochen (monatlich) für die ersten 4 Anwendungen injiziert, Ranibizumab mit 3 oder mehr monatlichen Injektionen und Aflibercept mit 5 aufeinanderfolgenden monatlichen Injektionen initiiert und je nach Krankheitsaktivität in unterschiedlichen Behandlungsintervallen fortgesetzt [13-15]. Daraus ergeben sich jeweils Unter- sowie Obergrenzen der Anzahl der Behandlungen für das 1. und das 2. Jahr.

Der pU gibt für Faricimab für das 1. Jahr eine Anzahl von 6,75 bis 12 Behandlungen und für das 2. Jahr 3,25 bis 12 Behandlungen an. Für die Untergrenzen geht der pU von einem Treat-and-Extend-Schema aus (siehe Abbildung 3-2 in Abschnitt 3.3.1 des Dossiers). Gemäß Fachinformation [13] kann das Dosierungsintervall basierend auf der ärztlichen Beurteilung der anatomischen und / oder visuellen Befunde der Patientin bzw. des Patienten in Schritten von bis zu 4 Wochen auf bis zu 16 Wochen (4 Monate) verlängert werden. Hieraus ergibt sich eine abweichende Anzahl der Behandlungstage bei den Untergrenzen (7 Behandlungen im 1. Jahr und 3 Behandlungen im 2. Jahr). Für die Obergrenzen geht der pU von einer Behandlung pro Monat aus und berechnet auf Basis dessen 12 Behandlungen im 1. und 2. Jahr. Bei einem ebenfalls fachinformationsgemäßen Behandlungsintervall von 4 Wochen [13] ergeben sich jedoch 13 Behandlungen.

Für Ranibizumab gibt der pU korrekt für das 1. Jahr eine Anzahl von 6 bis 12 Behandlungen und für das 2. Jahr 2 bis 12 Behandlungen an.

Für Aflibercept gibt der pU für das 1. Jahr eine Anzahl von 8,5 Behandlungen und für das 2. Jahr 4 bis 12 Behandlungen an. Dies ist nicht nachvollziehbar. Stattdessen lässt sich eine Anzahl von 8 Behandlungen für das 1. Jahr und eine Anzahl von 4 bis 6 Behandlungen für das

2. Jahr anhand der Fachinformation ableiten [14]. Es sei darauf hingewiesen, dass im Dezember 2022 eine neue Version der Fachinformation erschien [16]. Würde diese zugrunde gelegt, kann sich eine abweichende Anzahl der Behandlungstage für die Untergrenzen ergeben, da das Treat-and-Extend-Schema nicht mehr erst nach den ersten 12 Monaten der Behandlung mit Aflibercept begonnen werden kann.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch pro Gabe von Faricimab und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Fachinformationen [13-15].

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Faricimab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.10.2022, der erstmaligen Listung, wieder. Die Angaben des pU zu den Kosten der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.09.2022 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Laut pU fallen bei der Anwendung von Faricimab, 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 II 2.1). Die Angaben des pU zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Anwendung sind nachvollziehbar. Die Anzahl der Anwendungen pro Jahr für Faricimab und Aflibercept kann abweichen (siehe Abschnitt II 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. 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. Zudem geht der pU davon aus, dass die Kosten für regelmäßige Kontrolluntersuchungen nicht quantifiziert werden können, da die Kontrollintervalle durch den behandelnden Arzt patientenindividuell festgelegt werden. Daher schließt er diese Kosten nicht in die Berechnung der Jahrestherapiekosten ein.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 5 in Abschnitt II 2.6.

Der pU ermittelt für Faricimab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in einer Spanne von 7979,72 € bis 15 459,72 € für das 1. Jahr und 3842,09 € bis 15 459,72 € für das 2.

Jahr. Für Ranibizumab ermittelt er Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in einer Spanne von 7811,40 € bis 16 896,36 € für das 1. Jahr und 2603,80 € bis 16 896,36 € für das 2. Jahr. Für Aflibercept ermittelt er Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in einer Spanne von 9750,35 € bis 10 652,46 € für das 1. Jahr und 4588,40 € bis 15 038,76 € für das 2. Jahr.

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

Für Faricimab sind die angegebenen Jahrestherapiekosten bezogen auf die Untergrenze im 1. Jahr aufgrund des abweichenden Vorgehens bei der Behandlungsdauer (siehe Abschnitt II 2.1) unterschätzt und im 2. Jahr überschätzt. Die vom pU angegebenen Obergrenzen im 1. und 2. Jahr sind vor dem Hintergrund des vom pU zugrunde gelegten monatlichen Behandlungsabstands plausibel. Bei Berechnung der Behandlungsdauer auf Grundlage von 4 Wochen liegen die Jahrestherapiekosten höher.

Die angegebenen Jahrestherapiekosten für Ranibizumab sind plausibel.

Für Aflibercept sind die angegebenen Jahrestherapiekosten aufgrund des abweichenden Vorgehens bei der Behandlungsdauer (siehe Abschnitt II 2.1) für das 1. Jahr und für die Obergrenze im 2. Jahr überschätzt. Die Untergrenze im 2. Jahr ist plausibel. Es sei darauf hingewiesen, dass im Dezember 2022 eine neue Version der Fachinformation erschien (siehe Abschnitt II 2.1) [16].

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 5: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Faricimab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ ^b	1. Jahr: 7239,04– 12 869,40	1. Jahr: 740,68– 2590,32	1. Jahr: 0	1. Jahr: 7979,72– 15 459,72	Für Faricimab sind die angegebenen Jahrestherapiekosten bezogen auf die Untergrenze im 1. Jahr aufgrund des abweichenden Vorgehens bei der Behandlungsdauer unterschätzt und im 2. Jahr überschätzt. Die vom pU angegebenen Obergrenzen im 1. und 2. Jahr sind vor dem Hintergrund des vom pU zugrunde gelegten monatlichen Behandlungsabstands plausibel. Bei Berechnung der Behandlungsdauer auf Grundlage von 4 Wochen liegen die Jahrestherapiekosten höher.
		2. Jahr: 3485,46– 12 869,40	2. Jahr: 356,62– 2590,32	2. Jahr: 0	2. Jahr: 3842,09– 15 459,72	
Ranibizumab		1. Jahr: 7153,02– 14 306,04	1. Jahr: 658,38– 2590,32	1. Jahr: 0	1. Jahr: 7811,40– 16 896,36	Die angegebenen Jahrestherapiekosten für Ranibizumab sind plausibel.
		2. Jahr: 2384,34– 14 306,04	2. Jahr: 219,46– 2590,32	2. Jahr: 0	2. Jahr: 2603,80– 16 896,36	

Tabelle 5: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Aflibercept		1. Jahr: 8817,65 2. Jahr: 4149,48– 12 448,44	1. Jahr: 932,71– 1834,81 2. Jahr: 438,92– 2590,32	1. Jahr: 0 2. Jahr: 0	1. Jahr: 9750,35– 10 652,46 2. Jahr: 4588,40– 15 038,76	Für Aflibercept sind die angegebenen Jahrestherapiekosten aufgrund des abweichenden Vorgehens bei der Behandlungsdauer für das 1. Jahr und für die Obergrenze im 2. Jahr überschätzt. Die Untergrenze im 2. Jahr ist plausibel. Es sei darauf hingewiesen, dass im Dezember 2022 eine neue Version der Fachinformation erschien (siehe Abschnitt II 2.1) [16].
<p>a. Angaben des pU. Die Angaben zu den Therapiekosten beziehen sich auf die Anwendung an einem Auge. Eine Behandlung des 2. Auges ist möglich.</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; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU macht keine quantitativen Angaben zu den erwarteten Versorgungsanteilen. Jedoch macht der pU Angaben zu den Kontraindikationen, die sich gemäß der Fachinformation von Faricimab [13] ergeben.

Darüber hinaus gibt der pU an, dass eine Therapie mit Faricimab überwiegend im ambulanten Bereich erfolgt.

II 3 Literatur

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

1. F. Hoffmann La Roche. A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Active Comparator-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of RO6867461 in Patients With Diabetic Macular Edema (YOSEMITE) [online]. 2022 [Zugriff: 02.11.2022]. URL: <https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=025-18>.
2. Gesundheitsforen Leipzig. Epidemiologie und Therapie von nAMD und DME in Deutschland. 2022.
3. 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>.
4. Roche. Technisches Dokument. 2022.
5. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2021 [online]. 2022. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistik.
6. Destatis. Datenbankabfrage. Durchschnittliche Bevölkerung: Deutschland, Jahre, Nationalität, Geschlecht [online]. 2021. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abrufabelleBearbeiten&levelindex=2&levelid=1662548590288&auswahloperation=abrufabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=12411-0040&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf#abreadcrumb>.
7. Swart E, Bitzer EM, Gothe H et al. Standardisierte BerichtsROUTINE für Sekundärdaten Analysen (STROSA) – ein konsentierter Berichtsstandard für Deutschland, Version 2. Gesundheitswesen 2016; 78(Suppl 1): e145-e160. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0042-108647>.
8. Goffrier B, Schulz M, Bätzing-Feigenbaum J. Administrative Prävalenzen und Inzidenzen des Diabetes mellitus von 2009 bis 2015 [online]. 2017 [Zugriff: 14.11.2022]. URL: https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/79/VA-79-Bericht_Final.pdf.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bestimmung der GKV-Zielpopulation für die Indikation Diabetes mellitus Typ 2 mittels GKV-Routinedaten; Arbeitspapier [online]. 2019 [Zugriff: 21.11.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/GA16-03_Routinedaten-bei-Diabetes-mellitus-Typ-2_Arbeitspapier_V1-1.pdf.

10. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands. Stellungnahme der DOG, der RG und des BVA zur Therapie des diabetischen Makulaödems. Ophthalmologie 2020; (117): 218-247.

<https://dx.doi.org/10.1007/s00347-019-01015-2>.

11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Brolucizumab (Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 01.08.2022]. URL:

https://www.iqwig.de/download/a22-50_brolucizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aflibercept (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2014 [Zugriff: 21.11.2022]. URL:

https://www.iqwig.de/download/A14-32_Aflibercept-neues-Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

13. Roche. Fachinformation VABYSMO (Faricimab). 2022.

14. Bayer. Eylea (Aflibercept) [online]. 2021. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014339>.

15. Novartis. Lucentis (Ranibizumab) [online]. 2021. URL:

<https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/015026>.

16. Bayer. Eylea 40 mg/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche [online]. 2022 [Zugriff: 03.01.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.