

# Faricimab (neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration) –

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: A22-110

Version: 1.0

Stand: 11.01.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1490

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

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

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

14.10.2022

## **Interne Projektnummer**

A22-110

## **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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Daniela Claessens, Augenheilkunde Lindenthal

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 4 Personen beantwortet.

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

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Annette Christoph
- Erika Baumbach
- Simone Heß
- Jona Lilienthal
- Prateek Mishra
- Daniela Preukschat
- Min Ripoll
- Dominik Schierbaum

### **Schlagwörter**

Faricimab, Makuladegeneration, Nutzenbewertung

### **Keywords**

Faricimab, Macular Degeneration, Benefit Assessment

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>1</b>	<b>Hintergrund..... 1</b>
<b>1.1</b>	<b>Zugelassenes Anwendungsgebiet ..... 1</b>
<b>1.2</b>	<b>Verlauf des Projekts ..... 1</b>
<b>1.3</b>	<b>Verfahren der frühen Nutzenbewertung ..... 2</b>
<b>1.4</b>	<b>Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2</b>
<b>2</b>	<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) ..... 4</b>
<b>Teil I:</b>	<b>Nutzenbewertung ..... I.1</b>
<b>Teil II:</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1</b>

## **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 Patientinnen und Patienten mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration.

### **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 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die

entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

### 1.3 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) 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](http://www.g-ba.de)).

### 1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Teil I – Nutzenbewertung</b>	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
<b>Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA<sup>1</sup>). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

<sup>1</sup> Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.

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](http://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

	<b>Seite</b>
I Tabellenverzeichnis .....	I.3
I Abkürzungsverzeichnis .....	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.8
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....	I.9
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	I.11
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.12
I 6 Literatur .....	I.13
I Anhang A Suchstrategien.....	I.14
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	I.15

## I Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Faricimab.....	I.5
Tabelle 3: Faricimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.7
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Faricimab.....	I.8
Tabelle 5: Faricimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.12

**I Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

## 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 Patientinnen und Patienten mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration.

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Faricimab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
erwachsene Patientinnen und Patienten mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration	Ranibizumab oder <b>Aflibercept</b>
<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 <b>fett</b> markiert.</p> <p>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 (RCT) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

### Ergebnisse

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung des Studienpools keine relevante Studie identifiziert, die einen Vergleich von Faricimab gegenüber Aflibercept ermöglicht.

### **Vorgehen des pU**

Der pU identifiziert in seiner Informationsbeschaffung für die vorliegende Fragestellung keine relevanten Daten, stellt in seinem Dossier jedoch ergänzend die Ergebnisse der Studien TENAYA und LUCERNE dar. Bei den Studien TENAYA und LUCERNE handelt es sich um doppelblinde, multizentrische RCTs zum Vergleich von Faricimab und Aflibercept bei Patientinnen und Patienten ab 50 Jahren mit neovaskulärer altersabhängiger Makuladegeneration. In beiden Studien wurde Aflibercept nach Initiierung mit 3 monatlichen Injektionen fix alle 8 Wochen über einen Studienzeitraum von insgesamt 2 Jahren appliziert. Im Interventionsarm wurde dagegen in beiden Studien gemäß Fachinformation von Faricimab 20 oder 24 Wochen nach Behandlungsbeginn ein flexibles Dosierungsschema mit patientenindividuellen Behandlungsintervallen von bis zu 16 Wochen in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität eingesetzt. Gemäß Fachinformation von Aflibercept soll eine Therapie mit 3 aufeinanderfolgenden monatlichen Injektionen initiiert werden. Anschließend soll das Behandlungsintervall auf 2 Monate verlängert werden. Basierend auf dem funktionellen und/oder morphologischen Befund kann die Ärztin bzw. der Arzt das 2-monatige Behandlungsintervall aufrechterhalten oder entsprechend einem Treat-and-Extend-Dosierungsschema patientenindividuell in 2- bis 4-wöchigen Schritten weiter verlängern. Eine Flexibilisierung des Behandlungsregimes für Aflibercept war jedoch in den Studien – anders als im Faricimab-Arm – nicht vorgesehen. Aus den Unterschieden zwischen den Dosierungsschemata in den verschiedenen Studienarmen resultiert eine Ungleichheit zwischen den Faricimab- und Aflibercept-Behandlungsarmen. Durch die fehlende Berücksichtigung einer in der Fachinformation vorgesehenen individuellen Therapieanpassung im Vergleichsarm ist ein relevanter Einfluss auf das Behandlungsergebnis möglich. Die Studien TENAYA und LUCERNE eignen sich somit nicht für die Nutzenbewertung.

### **Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Faricimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

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

Tabelle 3: Faricimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration	Ranibizumab oder <b>Aflibercept</b>	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 <b>fett</b> markiert.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

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 Patientinnen und Patienten mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration.

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

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Faricimab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
erwachsene Patientinnen und Patienten mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration	Ranibizumab oder <b>Aflibercept</b>
<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 <b>fett</b> markiert.</p> <p>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 (RCT) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht nicht den Einschlusskriterien des pU, der keine Mindestdauer festlegt. Diese Abweichung hat keine Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung, da unabhängig von der Studiendauer keine geeigneten Daten zum Vergleich von Faricimab und Aflibercept vorliegen (siehe Kapitel I 3).

### 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

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung des Studienpools keine relevante Studie identifiziert, die einen Vergleich von Faricimab gegenüber Aflibercept ermöglicht.

#### Vorgehen des pU

Der pU identifiziert in seiner Informationsbeschaffung für die vorliegende Fragestellung keine relevanten Daten, stellt in seinem Dossier jedoch ergänzend die Ergebnisse der Studien TENAYA [1] und LUCERNE [1] dar. In beiden Studien wurden die Wirkstoffe Faricimab und Aflibercept zur Behandlung der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration verglichen.

Der pU verweist in diesem Zusammenhang auf den Beschluss des G-BA [2] zur Nutzenbewertung von Brolucizumab in der Indikation neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration [3]. Wie in den vom pU ergänzend vorgelegten Studien TENAYA und LUCERNE wurde bei der Anwendung von Aflibercept in den Studien zu Brolucizumab die gemäß Fachinformation vorgesehene individuelle Anpassung des Dosierungsschemas nicht ermöglicht, sodass die Studien nicht für die Nutzenbewertung von Brolucizumab herangezogen wurden. Der pU gibt an, dem Beschluss des G-BA zur Nutzenbewertung von Brolucizumab in der Indikation neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration zu folgen [2] und zieht die Studien TENAYA und LUCERNE daher nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran.

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

## **Fehlende Berücksichtigung einer individuellen Therapieanpassung von Aflibercept in den Studien TENAYA und LUCERNE**

Bei den Studien TENAYA und LUCERNE handelt es sich um doppelblinde, multizentrische RCTs zum Vergleich von Faricimab und Aflibercept bei Patientinnen und Patienten ab 50 Jahren mit neovaskulärer altersabhängiger Makuladegeneration.

Gemäß Fachinformation soll eine Therapie mit Aflibercept mit 3 aufeinanderfolgenden monatlichen Injektionen initiiert werden [4,5]. Anschließend soll das Behandlungsintervall auf 2 Monate verlängert werden. Basierend auf dem funktionellen und / oder morphologischen Befund kann die Ärztin bzw. der Arzt das 2-monatige Behandlungsintervall aufrechterhalten oder entsprechend einem Treat-and-Extend-Dosierungsschema patientenindividuell in 2- bis 4-wöchigen Schritten weiter verlängern. Im Falle einer Verschlechterung des funktionellen und / oder morphologischen Befunds sollte das Behandlungsintervall entsprechend verkürzt werden.

In den Studien TENAYA und LUCERNE wurde Aflibercept nach Initiierung mit 3 monatlichen Injektionen fix alle 8 Wochen über einen Studienzeitraum von insgesamt 2 Jahren appliziert. Die von der Fachinformation vorgesehene individuelle Anpassung des Behandlungsintervalls wurde in den Vergleichsarmen der Studien somit nicht ermöglicht. Im Interventionsarm wurde dagegen in beiden Studien gemäß Fachinformation von Faricimab [6] 20 oder 24 Wochen nach Behandlungsbeginn ein flexibles Dosierungsschema mit patientenindividuellen Behandlungsintervallen von bis zu 16 Wochen in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität eingesetzt.

Durch die fehlende Berücksichtigung einer in der Fachinformation vorgesehenen individuellen Therapieanpassung im Vergleichsarm ist ein relevanter Einfluss auf das Behandlungsergebnis möglich. Gemäß der deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft e.V. und des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands e.V. sind konsequente Kontrolluntersuchungen und eine Optimierung der individualisierten Therapie nach dem Grundsatz „so viel wie nötig, so wenig wie möglich“ entscheidend, wobei die Adhärenz der Patientinnen und Patienten von zentraler Bedeutung ist [7]. Nach Angaben des pU in Modul 4 B bedeute jede Injektion weniger eine geringere Behandlungslast und Behandlungsbarriere. Damit werde die Therapieadhärenz erleichtert und ein langfristiger Erhalt der Sehfähigkeit ermöglicht. Aus den Unterschieden zwischen den Dosierungsschemata in den verschiedenen Studienarmen resultiert eine Ungleichheit zwischen den Faricimab- und Aflibercept-Behandlungsarmen.

Die Studien TENAYA und LUCERNE eignen sich somit nicht für die Nutzenbewertung.

#### **I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Faricimab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Faricimab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Tabelle 5: Faricimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration	Ranibizumab oder <b>Aflibercept</b>	Zusatznutzen nicht belegt

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.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 6 Literatur

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

1. Heier JS, Khanani AM, Quezada Ruiz C et al. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab up to every 16 weeks for neovascular age-related macular degeneration (TENAYA and LUCERNE): two randomised, double-masked, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet* 2022; 399(10326): 729-740. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00010-1](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00010-1).
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Brolucizumab [online]. 2020 [Zugriff: 22.11.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/528/#beschluesse>.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Brolucizumab (neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 22.01.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a20-23\\_brolucizumab\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/a20-23_brolucizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-1.pdf).
4. Bayer. Eylea 40 mg/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche [online]. 2021 [Zugriff: 22.11.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
5. Bayer. Eylea 40 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze [online]. 2021 [Zugriff: 22.11.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
6. Roche. Vabysmo 120 mg/ml Injektionslösung [online]. 2022 [Zugriff: 22.11.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
7. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands. Stellungnahme der DOG, der RG und des BVA zur Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration : Stand Februar 2020. *Ophthalmologie* 2020; 117(8): 746-754. <https://dx.doi.org/10.1007/s00347-020-01117-2>.

## 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

<b>Suchstrategie</b>
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

<b>Suchstrategie</b>
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

<b>Suchstrategie</b>
faricimab OR RG-7716 OR RG7716 OR RG 7716 OR RO-6867461 OR RO6867461 OR RO 6867461

## I Anhang B 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.

### **„Dosierung und Art der Anwendung**

*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 abubrechen ist oder ob die Behandlung mit Faricimab abubrechen 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
<b>II Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>II.3</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>II.4</b>
<b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>	<b>II.5</b>
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....	II.6
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.8
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.8
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung .....	II.8
<b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3) ....</b>	<b>II.9</b>
<b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>	<b>II.9</b>
<b>II 2.2 Verbrauch.....</b>	<b>II.10</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>II.10</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>	<b>II.10</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>	<b>II.10</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>	<b>II.12</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>	<b>II.14</b>
<b>II 3 Literatur.....</b>	<b>II.15</b>

## II Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: EBM-Ziffern der Fluoreszenzangiographie und OCT .....	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.8
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	II.12

## II Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AMD	altersabhängige Makuladegeneration
DADB	Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, deutsche Modifikation)
OCT	optical coherence tomography (optische Kohärenztomografie)
pU	pharmazeutischer Unternehmer

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

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

### **II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Die Erkrankung neovaskuläre (feuchte) altersabhängige Makuladegeneration (AMD) 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 neovaskulärer (feuchter) AMD.

### **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 zieht der pU eine Publikation von Augood et al. (2006) [2] mit Ergebnissen der European Eye Study heran. Diese multizentrische Querschnittsstudie beinhaltet Daten aus 7 europäischen Ländern (Norwegen, Estland, Großbritannien, Frankreich, Italien, Griechenland und Spanien). In die Studie wurden 5040 Teilnehmerinnen und Teilnehmer ab 65 Jahren eingeschlossen, davon 4753 mit einer auswertbaren digitalen Stereo-Fundusfotografie. Bei 109 Personen (2,29 % entsprechend) konnte mindestens in einem Auge eine neovaskuläre AMD diagnostiziert werden.

Der pU überträgt den Anteil für die Prävalenz von 2,29 % auf 18 762 000 Personen ab 65 Jahren in der Bevölkerungsvorausberechnung laut Statistischem Bundesamt zum Stichtag 31.12.2022 (Variante G1-L2-W2, Auswirkungen einer niedrigen Geburtenhäufigkeit bei moderater Entwicklung der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos) [3]. Es ergeben sich 429 650 Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation. Unter Zugrundelegung eines GKV-

Anteils von 88,1 % [4,5] ermittelt der pU als Untergrenze eine Anzahl von 378 514 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

### Obergrenze

Für die Obergrenze 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 [6].

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 2 Aufgreifkriterien erfüllt waren:

- 1) mindestens 1 stationäre Hauptdiagnose oder 2 gesicherte ambulante Diagnosen H35.3 (Degeneration der Makula und des hinteren Poles) gemäß der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, deutsche Modifikation (ICD-10-GM) in 2 verschiedenen Quartalen des jeweiligen Jahres und
- 2) mindestens 1 für die neovaskuläre AMD relevante Diagnostik innerhalb des Beobachtungszeitraums von 2014 bis 2020 (Fluoreszenzangiographie oder optische Kohärenztomographie[OCT]-Bildgebung, siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: EBM-Ziffern der Fluoreszenzangiographie und OCT

EBM-Ziffer	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 beider Aufgreifkriterien hochgerechnet eine Anzahl von 379 677 Patientinnen und Patienten identifiziert. Dies entspricht bei 61 113 531 gesetzlich versicherten Erwachsenen in Deutschland für das Jahr 2020 [3] einer Prävalenzrate von 0,62 % mit einer Erkrankung an einer neovaskulären AMD.

### II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

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

## Zur Untergrenze

Die European Eye Study in der Publikation von Augood et al. (2006) [2] ist eine multizentrische Studie mit Teilnehmerinnen und Teilnehmer aus 7 europäischen Ländern (ohne Probandinnen bzw. Probanden aus Deutschland). Eingeschlossen wurden Teilnehmerinnen und Teilnehmer ab 65 Jahren. Somit berücksichtigt der pU bei der Berechnung der Zielpopulation keine Patientinnen und Patienten unter 65 Jahren, was zu einer Unterschätzung der Patientenzahl führen kann. Zudem ist die Rücklaufquote gering (45 %) und steht in Abhängigkeit vom Alter und Geschlecht der Probandinnen und Probanden.

## Zur Obergrenze

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:

- Das 1. Aufgreifkriterium beinhaltet den Angaben in Modul 3 B zufolge „1 stationäre Hauptdiagnose oder 2 gesicherte ambulante Diagnosen“. In der zugrunde gelegten Auswertung [6] steht jedoch 1 stationäre Hauptdiagnose oder 2 gesicherte ambulante Diagnosen oder 2 stationäre Nebendiagnosen. Es ist daher unklar, welches Kriterium tatsächlich verwendet wurde.
- Statt des spezifischen Diagnosecodes H35.30 (Altersbedingte feuchte Makuladegeneration) wurden zunächst alle Diagnosen mit der Codierung H35.3 (Degeneration der Makula und des hinteren Poles) berücksichtigt. Der pU rechtfertigt dies damit, dass dieser spezifische Code erst im Jahr 2020 eingeführt wurde. Diese Argumentation ist nachvollziehbar. Jedoch werden mit H35.3 auch andere Formen der Makuladegeneration eingeschlossen. Anhand der Routinedaten lassen sich für das Jahr 2020 auch Ergebnisse für den spezifischen Code H35.30 entnehmen. Hochgerechnet auf die Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation wird eine Anzahl von 316 129 Patientinnen und Patienten (entsprechend eine Prävalenzrate von 0,52 %) ausgewiesen. In diesem Fall würde sich das 2. Aufgreifkriterium (neovaskuläre AMD relevante Diagnostik) erübrigen.
- Für die Fluoreszenzangiographie wurde in der Analyse die EBM-Ziffer 06331 ausgewählt. Es ist unklar, warum der pU die EBM-Ziffer 06332 (Photodynamische Therapie [n] mit Verteporfin) nicht einschließt. Einer der obligaten Leistungsinhalte darin ist die Fluoreszenzangiographie.

### Einordnung in vergangene Verfahren

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation im aktuellen Verfahren (378 514 bis 379 677) liegt innerhalb der Spanne (85 178 bis 681 422) im vergangenen Verfahren von Brolicizumab aus dem Jahr 2020 [8] und höher als die Angabe (305 000) im vorangegangenen Verfahren von Aflibercept aus dem Jahr 2013 [9] jeweils in der gleichen Indikation. Die breitere Spanne (85 178 bis 681 422) im vergangenen Verfahren von Brolicizumab [8] erscheint trotz der methodischen Schwächen (für mehr Informationen siehe [8]) angemessener, um der bestehenden Unsicherheit Rechnung zu tragen.

Die Routinedatenanalyse auf Basis des spezifischen Codes H35.30 weist auf eine Größenordnung von ca. 320 000 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation hin. Allerdings sind hierbei die oben erwähnten Unsicherheiten zu berücksichtigen. In zukünftigen Routinedatenanalysen wäre insbesondere zu beobachten, wie sich die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit der spezifischen Codierung H35.30 entwickelt.

#### 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 der Anzahl an Patientinnen und Patienten mit neovaskulärer AMD seinen Angaben nach in der Zukunft wahrscheinlich ist. Daher schreibt er die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation unverändert bis ins Jahr 2027 fort.

#### II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Faricimab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit neovaskulärer (feuchter) AMD	378 514–379 677	Die Angaben des pU sind mit Unsicherheit behaftet.

a. Angaben des pU

AMD: altersabhängige Makuladegeneration; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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

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

Der Gemeinsamer Bundesausschuss (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 3 aufeinanderfolgenden monatlichen Injektionen initiiert und je nach Krankheitsaktivität in unterschiedlichen Behandlungsintervallen fortgesetzt [1,10,11]. 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 bis 8 Behandlungen und für das 2. Jahr 3 bis 6 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 [1] ist nach den ersten 4 Injektionen mit jeweils 4-wöchentlichem (monatlichem) Abstand bei Patientinnen und Patienten mit Krankheitsaktivität eine Behandlung alle 8 Wochen (2 Monate) oder 12 Wochen (3 Monate) zu erwägen. Die Obergrenze des pU von 8 Behandlungen im 1. Jahr ist nur nachvollziehbar, wenn man den Therapieabstand nach monatlichen Angaben berechnet. Legt man eine Behandlung alle 8 Wochen für die Berechnung zugrunde, führt es zu einer abweichenden Anzahl von 9 Behandlungen im 1. Jahr. Die Untergrenze für das 1. Jahr sowie die Angaben für das 2. Jahr sind nachvollziehbar.

Für Ranibizumab gibt der pU korrekt für das 1. Jahr eine Anzahl von 7 bis 12 Behandlungen und für das 2. Jahr 3 bis 12 Behandlungen an.

Für Aflibercept gibt der pU für das 1. Jahr eine Anzahl von 6 bis 7,5 Behandlungen und für das 2. Jahr 3 bis 12 Behandlungen an. Dies ist nur teilweise nachvollziehbar. Stattdessen lässt sich

eine Anzahl von 6 bis 7 Behandlungen für das 1. Jahr und eine Anzahl von 2 bis 6 Behandlungen für das 2. Jahr anhand der Fachinformation ableiten [10].

## **II 2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch pro Gabe von Faricimab und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Fachinformationen [1,10,11].

## **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 3 in Abschnitt II 2.6.

Der pU ermittelt für Faricimab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in einer Spanne von 7093,08 € bis 10 306,48 € für das 1. Jahr und 3546,54 € bis 7729,86 € für das 2. Jahr. Für Ranibizumab ermittelt er Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in einer Spanne von 9113,30 € bis 16 896,36 € für das 1. Jahr und 3905,70 € bis 16 896,36 € für das 2. Jahr. Für Aflibercept ermittelt er Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in einer

Spanne von 6882,60 € bis 9399,23 € für das 1. Jahr und 3441,30 € 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 Obergrenze im 1. Jahr vor dem Hintergrund des vom pU zugrunde gelegten 2-monatlichen Behandlungsabstands plausibel. Bei Berechnung der Behandlungsdauer auf Grundlage von 8 Wochen liegen die Jahrestherapiekosten höher (siehe Abschnitt II 2.1). Die vom pU angegebene Untergrenze im 1. Jahr sowie die Angaben zu den Jahrestherapiekosten im 2. Jahr sind plausibel.

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 die Obergrenze im 1. Jahr sowie für das 2. Jahr überschätzt. Die Untergrenze der Jahrestherapiekosten im 1. Jahr ist plausibel.

## II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: 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 € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Faricimab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit neovaskulärer (feuchter) AMD	1. Jahr: 6434,70– 8579,60	1. Jahr: 658,38– 1726,88	1. Jahr: 0	1. Jahr: 7093,08– 10 306,48	Für Faricimab sind die angegebenen Jahrestherapiekosten bezogen auf die Obergrenze im 1. Jahr vor dem Hintergrund des vom pU zugrunde gelegten 2-monatlichen Behandlungsabstands plausibel. Bei Berechnung der Behandlungsdauer auf Grundlage von 8 Wochen liegen die Jahrestherapiekosten höher. Die vom pU angegebene Untergrenze im 1. Jahr sowie die Angaben zu den Jahrestherapiekosten im 2. Jahr sind plausibel.
		2. Jahr: 3217,35– 6434,70	2. Jahr: 329,19– 1295,16	2. Jahr: 0	2. Jahr: 3546,54– 7729,86	
Ranibizumab		1. Jahr: 8345,19– 14 306,04	1. Jahr: 768,11– 2590,32	1. Jahr: 0	1. Jahr: 9113,30– 16 896,36	Die angegebenen Jahrestherapiekosten für Ranibizumab sind plausibel.
		2. Jahr: 3576,51– 14 306,04	2. Jahr: 329,19– 2590,32	2. Jahr: 0	2. Jahr: 3905,70– 16 896,36	

Tabelle 3: 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 € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Aflibercept		1. Jahr: 6224,22– 7780,28  2. Jahr: 3112,11– 12 448,44	1. Jahr: 658,38– 1618,95  2. Jahr: 329,19– 2590,32	1. Jahr: 0  2. Jahr: 0	1. Jahr: 6882,60– 9399,23  2. Jahr: 3441,30– 15 038,76	Für Aflibercept sind die angegebenen Jahrestherapiekosten für die Obergrenze im 1. Jahr sowie für das 2. Jahr überschätzt. Die Untergrenze der Jahrestherapiekosten im 1. Jahr ist plausibel.
a. Angaben des pU. Die Angaben zu den Therapiekosten beziehen sich auf die Anwendung an einem Auge. Eine Behandlung des 2. Auges ist möglich. AMD: altersabhängige Makuladegeneration; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

## 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 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. Roche. Fachinformation VABYSMO (Faricimab). 2022.
2. Augood CA, Vingerling JR, Jong PTVM et al. Prevalence of age-related maculopathy in older Europeans: the European Eye Study (EUREYE). Arch Ophthalmol 2006; 124(4): 529-535. <https://dx.doi.org/10.1001/archoph.124.4.529>.
3. Roche. Technisches Dokument. 2022.
4. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2021 [online]. 2022. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistik](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistik).
5. 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>.
6. Gesundheitsforen Leipzig. Epidemiologie und Therapie von nAMD und DME in Deutschland. 2022.
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. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Brolucizumab (neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 16.04.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a20-23\\_brolucizumab\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a20-23_brolucizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aflibercept (Eylea) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2013 [Zugriff: 21.11.2022]. URL: [https://www.iqwig.de/download/A12-19\\_Aflibercept\\_Eylea\\_Nutzenbewertung\\_35a\\_SGBV.pdf](https://www.iqwig.de/download/A12-19_Aflibercept_Eylea_Nutzenbewertung_35a_SGBV.pdf).
10. Bayer. Eylea (Aflibercept) [online]. 2021. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014339>.
11. Novartis. Lucentis (Ranibizumab) [online]. 2021. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/015026>.