

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Brolucizumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 27.04.2022 übermittelt.

Fragestellung

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

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Brolucizumab

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

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

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

Studienpool und Studiendesign

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

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

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

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

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

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

Auswertungszeitpunkte

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

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft.

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

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

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

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

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtmortalität

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

Morbidität

BCVA

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

NEI VFQ-25

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

Nebenwirkungen

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

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

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

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

Tabelle 3: Brolucizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

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