

Brolucizumab (neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V
(Ablauf Befristung)

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 11th, 12th, and 13th segments from the left.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A23-101

Version: 1.0

Stand: 28.12.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1695

DOI: 10.60584/A23-101

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

20.10.2023

Interne Projektnummer

A23-101

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A23-101>

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

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Brolucizumab (neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A23-101>.

Schlagwörter

Brolucizumab, Makuladegeneration, Nutzenbewertung, NCT04005352

Keywords

Brolucizumab, Macular Degeneration, Benefit Assessment, NCT04005352

Medizinisch-fachliche Beratung

Für die vorliegende Dossierbewertung wurde keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen eingebunden.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung wurden keine Betroffenen eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Sebastian Meller
- Erika Baumbach
- Tobias Effertz
- Ulrich Grouven
- Ulrike Lampert
- Daniela Preukschat
- Veronika Schneck
- Pamela Wronski

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
Teil I: Nutzenbewertung	I.1
Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....	II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Brolucizumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet: Brolucizumab wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen 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 Brolucizumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 20.10.2023 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff bereits in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren ein Dossier vorgelegt. Das Dossier wurde dem IQWiG am 10.03.2020 übermittelt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 03.09.2020 eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.11.2023 aus [1]. Gemäß § 3 Nr. 5 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Brolucizumab erneut, wenn diese Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pU spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Brolucizumab im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Gemäß den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA vom 03.09.2020 [1] erfolgte die Befristung aufgrund der laufenden randomisierten kontrollierten Studie (RCT) TALON, zu der zum Zeitpunkt des früheren Nutzenbewertungsverfahrens keine Ergebnisse verfügbar waren. Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollten die Ergebnisse der Studie TALON zu Brolucizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt werden.

Für die vorliegende Bewertung war grundsätzlich die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte 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 umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Zudem war grundsätzlich die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte 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 umfassen. In der vorliegenden besonderen Bewertungssituation – der pU legt selbst keine Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens vor – wurde auf die Einbindung externer Sachverständiger und Betroffener bzw. Patientenorganisationen verzichtet.

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.

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.

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).

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 Patientinnen und 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 [2]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
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.13
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.14
I 6 Literatur	I.15
I Anhang A Suchstrategien.....	I.16
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.17

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	3
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Brolucizumab.....	I.5
Tabelle 3: Brolucizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.7
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Brolucizumab.....	I.8
Tabelle 5: Brolucizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.14

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
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 Brolucizumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 20.10.2023 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff bereits in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren ein Dossier vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.11.2023 aus. Die Befristung erfolgte aufgrund der laufenden randomisierten kontrollierten Studie (RCT) TALON, zu der zum Zeitpunkt des früheren Nutzenbewertungsverfahrens keine Ergebnisse verfügbar waren. Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollten die Ergebnisse der Studie TALON zu Brolucizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt werden.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Brolucizumab im Vergleich mit Ranibizumab oder Aflibercept als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen 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 Brolucizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration	Ranibizumab oder Aflibercept
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies weicht von den Einschlusskriterien des pU ab, der eine Mindestdauer von 52 Wochen angibt.

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde die RCT TALON zum direkten Vergleich von Brolucizumab mit Aflibercept identifiziert. Der pU benennt zwar die RCT TALON, stuft diese jedoch für die vorliegende Nutzenbewertung als nicht relevant ein. Diese Einschätzung ist auf Basis der vorliegenden Daten nicht sachgerecht.

Vorgehen des pU

In seiner Argumentation geht der pU ausschließlich auf den Interventionsarm ein und begründet den Ausschluss der Studie TALON damit, dass die in der Studie möglichen Dosierungsintervalle und Behandlungsschemata nicht den Vorgaben der aktuell gültigen Fachinformation von Brolucizumab entsprechen. Ursprünglich durfte gemäß der ersten Version des Studienprotokolls vom 05.04.2019 das minimale Dosierungsintervall von Brolucizumab und Aflibercept in der Erhaltungsphase 4 Wochen betragen. Aufgrund einer Sicherheitsmaßnahme wurde am 13.08.2021 das Studienprotokoll der Studie TALON und die Fachinformation von Brolucizumab geändert. Die Änderung bestand darin, dass das minimale Dosierungsintervall zwischen 2 Injektionen in der Erhaltungsphase mindestens 8 Wochen betragen musste. Die Änderung des Studienprotokolls der Studie TALON betraf beide Behandlungsarme. Aflibercept darf jedoch nach aktueller Fachinformation weiterhin in einem 4-wöchigen Dosierungsintervall in der Erhaltungsphase verabreicht werden.

Fehlende Angaben zum fachinformationskonformen Einsatz der Studienmedikation

Die Aussage, dass die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm nicht gemäß aktueller Fachinformation von Brolucizumab behandelt wurden, stützt der pU in Modul 4 A nicht mit Daten. Die Argumentation des pU sowie die in Modul 5 vorliegenden Daten reichen nicht aus, um den Ausschluss der Studie TALON nachvollziehen zu können. Es werden Daten dazu benötigt, wie viele Patientinnen und Patienten im Brolucizumab-Arm tatsächlich ein Dosierungsintervall in der Erhaltungsphase von unter 8 Wochen erhielten und wie lange dieses bestand. Insgesamt ist auf Basis der Angaben im Studienbericht jedoch nicht davon auszugehen, dass der Anteil an Patientinnen und Patienten im Brolucizumab-Arm, die nicht fachinformationskonform behandelt wurden, einen Ausschluss der Studie TALON rechtfertigen. Für den Aflibercept-Arm ist basierend auf den Angaben in Modul 5 (Studienbericht, Studienprotokoll und statistischer Analyseplan) der Studie TALON ebenfalls davon auszugehen, dass die Daten zu Woche 32 für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind. Der Ausschluss der Studie TALON ist unter diesen Annahmen nicht sachgerecht.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es liegen keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Brolucizumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen von Brolucizumab ist daher 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
Erwachsene mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration	Ranibizumab oder Aflibercept	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Brolucizumab im Vergleich mit Ranibizumab oder Aflibercept als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen 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 Brolucizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration	Ranibizumab oder Aflibercept
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen 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 weicht von den Einschlusskriterien des pU ab, der eine Mindestdauer von 52 Wochen angibt.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Brolucizumab (Stand zum 01.09.2023)
- bibliografische Recherche zu Brolucizumab (letzte Suche am 16.08.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Brolucizumab (letzte Suche am 16.08.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Brolucizumab (letzte Suche am 17.08.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Brolucizumab (letzte Suche am 31.10.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde die RCT TALON zum direkten Vergleich von Brolucizumab mit Aflibercept identifiziert. Der pU benennt zwar die RCT TALON, stuft diese jedoch für die vorliegende Nutzenbewertung als nicht relevant ein. Diese Einschätzung ist auf Basis der vorliegenden Daten nicht sachgerecht. Dies wird nachfolgend begründet.

Vorgehen des pU

Der pU identifiziert in seiner Informationsbeschaffung für die vorliegende Fragestellung keine relevanten Studien für die Nutzenbewertung. Er benennt in seinem Dossier zwar die RCT TALON [3,4], die in dem Beschluss des G-BA vom 03.09.2020 [1] als potenziell relevant eingestuft wurde und Grundlage der Befristung ist (siehe auch Abschnitt 1.2), schließt diese jedoch nicht für die Nutzenbewertung ein und bereitet die Daten auch nicht im Dossier auf.

Die doppelblinde Studie TALON vergleicht Brolucizumab mit Aflibercept über eine Behandlungsdauer von 64 Wochen und wurde am 09.09.2022 abgeschlossen (für weitere Details zur Studie TALON siehe 1. Nutzenbewertung zu Brolucizumab A20-23 [5]). In seinem Dossier begründet der pU den Ausschluss der Studie TALON damit, dass die in der Studie möglichen Dosierungsintervalle und Behandlungsschemata nicht den Vorgaben der aktuell gültigen Fachinformation von Brolucizumab [6] entsprächen. Ursprünglich durfte gemäß der ersten Version des Studienprotokolls vom 05.04.2019 das minimale Dosierungsintervall von Brolucizumab und Aflibercept in der Erhaltungsphase 4 Wochen betragen. Aufgrund einer Sicherheitsmaßnahme wurde am 13.08.2021 das Studienprotokoll der Studie TALON und die Fachinformation von Brolucizumab geändert. Die Änderung bestand darin, dass das minimale Dosierungsintervall zwischen 2 Injektionen in der Erhaltungsphase mindestens 8 Wochen

betragen musste. Die Änderung des Studienprotokolls der Studie TALON betraf beide Behandlungsarme. Aflibercept darf jedoch nach aktueller Fachinformation [7] weiterhin in einem 4-wöchigen Dosierungsintervall in der Erhaltungsphase verabreicht werden.

Über diese Änderung hinaus wurde in einer weiteren Überarbeitung der Fachinformation von Brolucizumab ein zusätzliches, alternatives Behandlungsschema für die Aufdosierung eingeführt, welches in der Studie TALON nicht möglich war.

Aus Sicht des pU wurde Brolucizumab in der Studie TALON somit nicht gemäß aktueller Fachinformation [6] eingesetzt und es lägen keine Daten vor, aus denen der Zusatznutzen von Brolucizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden könne.

Fehlende Angaben zum fachinformationskonformen Einsatz der Studienmedikation

In Modul 4 A macht der pU keine Angaben darüber, wie viele Patientinnen und Patienten von der oben beschriebenen Studienprotokolländerung der Studie TALON in den beiden Behandlungsarmen betroffen waren und somit nicht gemäß der jeweiligen Fachinformation behandelt wurden. Auf den Aflibercept-Arm geht der pU in seiner Argumentation nicht ein, sondern bezieht sich ausschließlich auf den Brolucizumab-Arm.

Im Studienbericht der Studie TALON finden sich ebenfalls keine Angaben dazu, wie viele der Patientinnen und Patienten nicht gemäß der Fachinformation von Brolucizumab bzw. Aflibercept behandelt worden sind. Aus dem Studienbericht geht jedoch hervor, dass über den gesamten Studienzeitraum von 64 Wochen insgesamt 16,4 % (10,3 % im Brolucizumab-Arm; 22,5 % im Aflibercept-Arm) der Patientinnen und Patienten die Studienbehandlung nach Aufforderung des Sponsors („Sponsor Request“) abbrechen mussten. Zu Woche 32 sind es im Brolucizumab-Arm 9,0 % und im Aflibercept-Arm 17,9 % der Patientinnen und Patienten die nach Aufforderung des Sponsors die Studienbehandlung abbrechen mussten. Im Studienbericht wird beschrieben, dass unter „Sponsor Request“ vor allem (siehe auch unten im Abschnitt „weitere Unsicherheit“) die Patientinnen und Patienten gezählt werden, die ein 4-wöchiges Dosierungsintervall in der Erhaltungsphase erhielten bzw. nach der oben beschriebenen Studienprotokolländerung benötigt hätten und daher ab dem Zeitpunkt dieser Studienprotokolländerung die Studienbehandlung abbrechen mussten.

Brolucizumab-Arm

Für den Brolucizumab-Arm ist insgesamt dennoch unklar, wie viele Patientinnen und Patienten nicht gemäß Fachinformation behandelt wurden. Dies ist nachfolgend begründet:

- Zum einen ist unklar wie viele von den oben genannten 10,3 % (zu Woche 64) bzw. 9,0 % (zu Woche 32) der Patientinnen und Patienten erst nach der Studienprotokolländerung z. B. wegen mangelndem Therapieansprechen ein nun nicht mehr zur Verfügung stehendes 4-wöchiges Dosierungsintervall in der Erhaltungsphase benötigt hätten und

deswegen die Studienbehandlung unmittelbar abbrechen mussten. Diese Patientinnen und Patienten wären gemäß aktueller Fachinformation von Brolucizumab [6] behandelt worden, da sie nie ein 4-wöchiges Dosierungsintervall in der Erhaltungsphase erhielten.

- Zum anderen ist unklar, ob vor der Studienprotokolländerung Patientinnen und Patienten ein 4-wöchiges Dosierungsintervall in der Erhaltungsphase erhielten, zum Zeitpunkt der Studienprotokolländerung aber bereits wieder auf ein längeres Dosierungsintervall erhöht waren. Diese Patientinnen und Patienten wären nicht gemäß aktueller Fachinformation von Brolucizumab [6] behandelt worden, würden aber nicht in die oben genannten 10,3 % (zu Woche 64) bzw. 9 % (zu Woche 32) der Patientinnen und Patienten eingehen, die die Studienbehandlung abbrechen mussten.

Insgesamt ist auf Basis der Angaben im Studienbericht der Studie TALON jedoch nicht davon auszugehen, dass im Brolucizumab-Arm über den gesamten Studienzeitraum von 64 Wochen bzw. den Zeitraum von 32 Wochen weniger als 80 % der Patientinnen und Patienten nicht gemäß aktueller Fachinformation von Brolucizumab [6] behandelt wurden. Ein Anteil von mindestens 80 % fachinformationskonform behandelte Patientinnen und Patienten ist in der Regel ausreichend um die Daten für die Nutzenbewertung heranziehen zu können [8]. Die Argumentation des pU zum Ausschluss der Daten ist daher nicht sachgerecht.

Aflibercept-Arm

Für den Aflibercept-Arm ist nach den oben genannten Angaben des Studienberichts davon auszugehen, dass zu Woche 64 22,5 % bzw. zu Woche 32 17,9 % der Patientinnen und Patienten nicht gemäß aktueller Fachinformation von Aflibercept [7] behandelt wurden. Diese Patientinnen und Patienten mussten die Studienbehandlung abbrechen, obwohl sie nach der aktuellen Fachinformation von Aflibercept [7] mit einem 4-wöchigen Dosierungsintervall in der Erhaltungsphase hätten weiter behandelt werden können. Zu Woche 64 wären somit weniger als 80 % der Patientinnen und Patienten im Aflibercept-Arm fachinformationskonform behandelt worden. Ein Ausschluss der Daten zu Woche 64 ist für die Nutzenbewertung somit sachgerecht. Jedoch liegt zu Woche 32 der Anteil der Patientinnen und Patienten im Aflibercept-Arm, die gemäß aktueller Fachinformation von Aflibercept behandelt wurden, bei über 80 %. Da im zu bewertenden Anwendungsgebiet eine Beobachtungsdauer von mindestens 24 Wochen ausreichend ist, sind die Daten zu Woche 32 für die vorliegende Nutzenbewertung geeignet.

Weitere Unsicherheit

Wie oben beschrieben, wurden die Patientinnen und Patienten, die aufgrund eines benötigten 4-wöchigen Dosierungsintervalls in der Erhaltungsphase die Studienbehandlung in der Studie TALON abbrechen mussten, im Studienbericht unter „Sponsor Request“ aufgeführt. In der Rationalen des Amendments, das zu der beschriebenen Studienprotokolländerung geführt hat, ist jedoch auch beschrieben, dass Patientinnen und Patienten die eine Netzhaut-Vaskulitis

und/oder einen Gefäßverschluss der Netzhaut erleiden, ebenfalls die Studienbehandlung abbrechen müssen. Es ist daher unklar, ob unter der Kategorie „Sponsor Request“ auch Patientinnen und Patienten enthalten sind, die auf Grund dieser genannten Ereignisse die Studienbehandlung abbrechen mussten. Falls dies zutrifft, können die oben angenommenen prozentualen Anteile an nicht fachinformationskonform behandelten Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen noch geringer sein.

Zusammenfassung

Der pU schließt die RCT Talon nicht für die Nutzenbewertung ein. In seiner Argumentation geht der pU ausschließlich auf den Interventionsarm ein und begründet den Ausschluss der Studie TALON damit, dass die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm nicht gemäß aktueller Fachinformation von Brolucizumab behandelt wurden. Diese Aussage stützt der pU in Modul 4 A nicht mit Daten. Die Argumentation des pU sowie die in Modul 5 vorliegenden Daten reichen nicht aus, um den Ausschluss der Studie TALON nachvollziehen zu können. Es werden Daten dazu benötigt, wie viele Patientinnen und Patienten im Brolucizumab-Arm tatsächlich ein Dosierungsintervall in der Erhaltungsphase von unter 8 Wochen erhielten und wie lange dieses bestand. Insgesamt ist auf Basis der Angaben im Studienbericht jedoch nicht davon auszugehen, dass der Anteil an Patientinnen und Patienten im Brolucizumab-Arm, die nicht fachinformationskonform behandelt wurden, einen Ausschluss der Studie TALON rechtfertigen. Für den Aflibercept-Arm ist basierend auf den Angaben in Modul 5 (Studienbericht, Studienprotokoll und statistischer Analyseplan) der Studie TALON davon auszugehen, dass die Daten zu Woche 32 für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind. Der Ausschluss der Studie TALON ist unter diesen Annahmen nicht sachgerecht.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Brolucizumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration, liegen keine Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Brolucizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Ranibizumab oder Aflibercept. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Es liegen keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Brolucizumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen von Brolucizumab ist daher nicht belegt.

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

Tabelle 5: Brolucizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration	Ranibizumab oder Aflibercept	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

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. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Brolucizumab (Neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration) [online]. 2020 [Zugriff: 15.11.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/528/#beschluesse>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Novartis Pharma. A 64-week, two-arm, randomized, double-masked, multi-center, phase IIIb study assessing the efficacy and safety of brolucizumab 6 mg compared to aflibercept 2 mg in a treat-to-control regimen in patients with neovascular age-related macular degeneration (TALON) [online]. [Zugriff: 08.11.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000716-28.
4. Novartis Pharmaceuticals. Study to Assess the Efficacy and Safety of Brolucizumab 6mg Compared to Aflibercept 2 mg in a Treat-to-control Regimen (TALON) (TALON) [online]. 2023 [Zugriff: 08.11.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04005352>.
5. 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.
6. Novartis Pharma. Beovu 120 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, Beovu 120 mg/ml Injektionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 26.10.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
7. Bayer. Eylea 40 mg/ml, Injektionslösung in einer Durchstechflasche [online]. 2023 [Zugriff: 26.10.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Brolucizumab

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
brolucizumab OR esba-1008 OR rth-258 [Other terms]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

Suchstrategie
brolucizumab* OR esba-1008 OR esba1008 OR (esba 1008) OR rth258 OR rth-258 OR (rth 258)

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: *World Health Organization*

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

Suchstrategie
brolucizumab OR esba-1008 OR esba1008 OR esba 1008 OR rth258 OR rth-258 OR rth 258

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

Brolucizumab darf nur von Ophthalmologen mit Erfahrung in der Durchführung von intravitrealen Injektionen appliziert werden. Die empfohlene Dosis beträgt 6 mg Brolucizumab, verabreicht als intravitreale Injektion monatlich für die ersten 3 Dosen (Beurteilung der Krankheitsaktivität 4 Monate nach Behandlungsbeginn). Alternativ kann Brolucizumab alle 6 Wochen für die ersten 2 Dosen verabreicht werden (Beurteilung der Krankheitsaktivität 3 Monate nach Behandlungsbeginn). Eine 3. Dosis kann in Woche 12 basierend auf der Krankheitsaktivität verabreicht werden. Danach kann der Arzt basierend auf der Krankheitsaktivität die Behandlungsintervalle individuell festlegen. Bei Patienten ohne Krankheitsaktivität sollte eine Behandlung alle 3 Monate, bei Patienten mit Krankheitsaktivität alle 2 Monate, in Betracht gezogen werden. Wenn die visuellen/morphologischen Parameter darauf hindeuten, dass der Patient von einer weiteren Behandlung nicht profitiert, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Gegenanzeigen

- *Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile*
- *okulare/periokulare Infektion bzw. Verdacht darauf*
- *intraokulare Entzündung*

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- *Anwendung von ordnungsgemäßen aseptischen Injektionstechniken*
- *Bei Auftreten einer retinalen Vaskulitis oder eines retinalen Gefäßverschlusses sollte die Behandlung abgebrochen und die Patienten umgehend behandelt werden.*
- *Patienten mit Vorgeschichte einer intraokularen Entzündung / eines retinalen Gefäßverschlusses sollten engmaschig überwacht werden.*
- *Patienten sollten folgende Symptome melden: Augenschmerzen, zunehmende Beschwerden am Auge, Verschlechterung einer Augenrötung, Verschwommensehen, vermindertes Sehvermögen, zunehmende Zahl kleiner Partikel im Sichtfeld, erhöhte Lichtsensibilität.*

- *Während der Erhaltungstherapie soll das Intervall zwischen 2 Dosen nicht kürzer als 8 Wochen sein.*
- *Der intraokulare Druck und die Perfusion des Sehnervenkopfes müssen kontrolliert und ggf. behandelt werden.*
- *Brolucizumab sollte nicht gleichzeitig mit anderen anti-VEGF-Arzneimitteln verabreicht werden.*
- *Bei Patienten mit großflächigen/starken Abhebungen des retinalen Pigmentepithels ist wegen möglicher Pigmentepitheleinrisse Vorsicht geboten.*
- *Bei Patienten mit rhegmatogener Netzhautablösung oder Makulaforamen Grad 3 oder 4 sollte die Behandlung abgebrochen werden.*
- *Bei Patienten mit Schlaganfall, ischämischen Attacken oder Myokardinfarkt innerhalb der letzten 3 Monate ist Vorsicht geboten.*

In folgenden Fällen sollte die Behandlung unterbrochen und nicht früher als zum darauffolgenden Termin fortgesetzt werden:

- *Verminderung der bestkorrigierten Sehschärfe um ≥ 30 Buchstaben;*
- *Retinaeinriss;*
- *subretinale Blutung, bei der das Zentrum der Fovea betroffen ist oder bei der die Größe der Blutung ≥ 50 % der gesamten betroffenen Läsion beträgt;*
- *durchgeführte oder geplante intraokulare Operation innerhalb der vergangenen oder kommenden 28 Tage.*

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Während der Behandlung sowie mindestens 1 Monat nach Behandlungsende sollte von Frauen im gebärfähigen Alter eine zuverlässige Verhütungsmethode angewendet werden, sie sollten nicht stillen und es sollte keine Schwangerschaft geplant werden. Brolucizumab darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der erwartete Nutzen überwiegt die potenziellen Risiken. Es besteht ein mögliches Risiko für die Fortpflanzungsfähigkeit bei Frauen.“

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.6
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.7
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.7
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.7
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	II.8
II 2.1 Behandlungsdauer	II.8
II 2.2 Verbrauch.....	II.9
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.9
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.9
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.10
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.11
II 2.7 Versorgungsanteile	II.12
II 3 Literatur.....	II.13

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.11

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMD	altersabhängige Makuladegeneration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GHS	Gutenberg Health Study
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
pU	pharmazeutischer Unternehmer
VEGF	Vascular endothelial Growth Factor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)

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 neovaskuläre (feuchte) altersabhängige Makuladegeneration (AMD) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Brolucizumab [1]. Demnach wird Brolucizumab für die Behandlung der neovaskulären (feuchten) AMD bei Erwachsenen angewendet.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass für den Therapieerfolg der Behandlung der neovaskulären (feuchten) AMD mit den zur Verfügung stehenden vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor(VEGF)-Inhibitoren unter anderem häufige intravitreale Injektionen und Kontrollen wesentlich sind. Diese Faktoren stellen laut pU eine zeitliche und logistische Belastung für die Patientinnen und Patienten dar und können zu Unterbehandlung durch mangelnde Adhärenz führen. Zudem stellen laut pU der große Aufwand an Kontrollen und die hohe Anzahl an Injektionen mit den bisher zur Verfügung stehenden VEGF-Inhibitoren eine signifikante Belastung der Leistungserbringer dar. Insgesamt leitet der pU einen therapeutischen Bedarf für eine effiziente Therapie ab, die schnell und langanhaltend die Flüssigkeit im Auge und die Anzahl der benötigten Injektionen reduziert.

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

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU legt den Beschluss und die Tragenden Gründe von Faricimab zum gleichen Anwendungsgebiet aus dem Jahr 2023 zugrunde [2,3]. In dem Beschluss ist eine Anzahl in Höhe von 85 200 bis 681 400 Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) angegeben. Der pU gibt an, dass diese Patientenzahl auf der Schätzung aus dem Verfahren zu Brolucizumab des Jahres 2020 [4] beruht, der erstmaligen Bewertung des Wirkstoffes im vorliegenden Anwendungsgebiet. Er erläutert, von einer Neuberechnung der Patientenzahlen abgesehen zu haben, da in einer erneuten Recherche keine neuen Quellen für die Prävalenz der neovaskulären (feuchten) AMD in Deutschland identifiziert werden konnten.

Nachfolgend wird kurz dargelegt, wie der pU die GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte im vergangenen Verfahren zu Brolucizumab geschätzt hatte [4]. Die Schritte zur Herleitung der Patientenzahlen sind in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt und werden anschließend beschrieben.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl) ^a
	Ausgangsbasis: Deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2018		83 019 213
1	Patientinnen und Patienten mit später AMD	0,2–1,6	166 038–1 328 307
2	Patientinnen und Patienten mit neovaskulärer AMD	57	94 642–757 135
3	Patientinnen und Patienten in der GKV	90	85 178–681 422

a. Angaben des pU aus dem Vorgängerdossier zu Brolucizumab des Jahres 2020 [4]
AMD: altersabhängige Makuladegeneration; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit später AMD

Der pU bildet eine Spanne aus Prävalenzen zur späten AMD. Die Untergrenze von 0,2 % entnimmt er der Gutenberg Health Study (GHS) von Korb et al. [5], die Obergrenze 1,6 % stammt aus der Rotterdam-Studie von Klein et al. [6]. Der pU multipliziert die Prävalenzen mit dem Bevölkerungsstand der deutschen Gesamtbevölkerung zum Stichtag 31.12.2018 des Statistischen Bundesamtes (83 019 213 Personen) [4].

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit neovaskulärer AMD

Aus den Publikationen zur GHS [5] sowie zur SHIP-Studie [7] entnimmt der pU die Anteilswerte der Patientinnen und Patienten mit neovaskulärer AMD unter denen mit später AMD. Aus den beiden Anteilswerten (50 % und 63 %) bildet der pU das gerundete arithmetische Mittel (57 %) und wendet diesen Wert auf die Spanne aus Schritt 1 an.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Die Spanne aus Schritt 2 multipliziert der pU mit einem GKV-Anteil von 90 %.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Der pU zieht die Angaben zur GKV-Zielpopulation aus dem Beschluss zu Faricimab [2] zum gleichen Anwendungsgebiet heran. Diese basieren auf dem Beschluss zu Brolucizumab [8] aus dem Jahr 2020. Das Vorgehen des pU ist nachvollziehbar.

In der Dossierbewertung zu Brolucizumab aus dem Jahr 2020 [9] wird jedoch auf methodische Schwächen hingewiesen, die nachfolgend kurz erläutert werden.

Zu Schritt 1: Prävalenz der späten AMD

Die Übertragung der Anteilswerte auf Basis unterschiedlicher Altersgruppen einzelner Regionen auf die deutsche Gesamtbevölkerung ist methodisch mit Unsicherheit behaftet, da davon ausgegangen werden kann, dass das Alter im vorliegenden Anwendungsgebiet wichtigster Risikofaktor ist. So kann beispielsweise die Anwendung des oberen Anteilswertes

aus der Rotterdam-Studie (1,6 %) auf die Gesamtbevölkerung tendenziell zu einer Überschätzung führen, da er auch auf jüngere Personen übertragen wird, bei denen jedoch von einer deutlich niedrigeren Prävalenzrate ausgegangen werden kann.

Zu Schritt 2: Anteil der neovaskulären AMD

Während der pU in Schritt 1 eine Spanne berücksichtigt, setzt er für Schritt 2 einen Mittelwert an. Aufgrund der Datenlage würde das Ansetzen einer Spanne aus verschiedenen Anteilswerten die vorliegende Unsicherheit in diesem Schritt besser abbilden.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und 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

Aus den Angaben zur geschätzten Prävalenzentwicklung der neovaskulären AMD in Dänemark zwischen 2020 und 2030 aus einer Publikation von Sedeh et al. [10] errechnet der pU einen jährlichen Anstieg von 3,8 %. Aus einer weiteren Publikation von Colijn et al. [11] mit Angaben zur Entwicklung der Prävalenz der späten AMD in Europa zwischen 2013 und 2040 errechnet er einen jährlichen Anstieg von 1,4 %. Beide Werte setzt der pU als Steigerungsraten der Prävalenz der neovaskulären AMD in Deutschland für den Zeitraum von 2023 bis 2028 an und geht folglich von einem Anstieg der Prävalenz aus. Für die Inzidenz geht der pU auf Basis einer Publikation von Creuzot-Garcher [12] von einem stabilen Niveau in den kommenden 5 Jahren aus.

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 ^a	Kommentar
Brolucizumab	Erwachsene mit neovaskulärer (feuchter) AMD	85 200–681 400	Das Vorgehen des pU, Angaben zu den Patientenzahlen aus der Erstbewertung aus dem Jahr 2020 heranzuziehen, ist nachvollziehbar. Die Angabe dieser Spanne ist aufgrund der unsicheren Datenlage für die Schätzung der GKV-Zielpopulation trotz der beschriebenen methodischen Schwächen grundsätzlich angemessen.
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 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 Brolucizumab die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

- Ranibizumab oder Aflibercept

Zu Brolucizumab sowie zu den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie liefert der pU Angaben zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch sowie zu den Kosten für das 1. Behandlungsjahr. Für die Folgejahre macht der pU jeweils die Angabe, dass die Behandlungsdauer und Jahrestherapiekosten patientenindividuell unterschiedlich sind und beziffert die Kosten der einzelnen Wirkstoffe ab dem 2. Behandlungsjahr nicht. Eine Quantifizierung der Kosten je Wirkstoff für das Folgejahr wäre jedoch möglich gewesen [3].

Für Ranibizumab macht der pU Angaben für 2 unterschiedliche Präparate [13,14]. In der folgenden Bewertung wird für Ranibizumab das wirtschaftlichere Präparat [13] berücksichtigt.

II 2.1 Behandlungsdauer

Alle 3 Therapien werden mit einer Upload-Phase initiiert. Brolucizumab wird entweder alle 4 Wochen (monatlich) für die ersten 3 Anwendungen injiziert oder alternativ 2-malig in einem Abstand von 6 Wochen. Bei Ranibizumab können 3 oder mehr monatliche Injektionen initial erfolgen. Aflibercept wird mit 3 aufeinanderfolgenden monatlichen Injektionen initiiert. Je nach Krankheitsaktivität wird die Behandlung dann bei allen 3 Wirkstoffen in unterschiedlichen Intervallen fortgesetzt [1,13,15].

Der pU gibt für Brolucizumab für das 1. Jahr eine Anzahl von 4 bis 7 Behandlungen an.

Für die Untergrenze legt er die Upload-Phase mit 2 Injektionen in einem Abstand von 6 Wochen zugrunde. Laut Fachinformation kann der Arzt bzw. die Ärztin anschließend basierend auf der Krankheitsaktivität die Behandlungsintervalle individuell festlegen [1]. Demnach kann zunächst eine Beurteilung der Krankheitsaktivität frühestens 12 Wochen (3 Monate) nach Behandlungsbeginn erfolgen. Bei Patientinnen und Patienten mit Krankheitsaktivität sollte eine Behandlung dann alle 8 Wochen (2 Monate) in Betracht gezogen werden. Bei Patientinnen und Patienten ohne Krankheitsaktivität sollte eine Behandlung alle 12 Wochen (3 Monate) in Betracht gezogen werden.

Anders als in der Fachinformation von Brolucizumab beschrieben geht der pU von einem Treat-and-Extend-Schema aus (siehe Abbildung 3-3 in Abschnitt 3.3.1 des Dossiers). Demnach verlängert er bei Patientinnen und Patienten ohne Krankheitsaktivität das Behandlungsintervall sukzessive um jeweils 1 weiteren Monat. Eine sukzessive Erweiterung

des Behandlungsintervalls im Sinne eines Treat-and-Extend-Schemas ist laut Fachinformation nicht vorgesehen. Unter der Annahme, dass das nächste Behandlungsintervall nach der Beurteilung der Krankheitsaktivität (12 Wochen bzw. 3 Monate nach dem Beginn der Therapie) beginnt, ist die vom pU ausgewiesene Untergrenze dennoch plausibel. Schließt andererseits das nächste Behandlungsintervall unmittelbar an die letzte Behandlung an, ergeben sich 5 Behandlungen in der Untergrenze.

Für die Obergrenze legt der pU die Upload-Phase mit insgesamt 3 Injektionen alle 4 Wochen zugrunde und für die Erhaltungsbehandlung – entsprechend der Angaben der Fachinformation für Patientinnen und Patienten mit Krankheitsaktivität – eine Behandlung alle 8 Wochen (2 Monate) [1]. Dies ist nachvollziehbar.

Für Aflibercept gibt der pU für das 1. Jahr gemäß Fachinformation [15] eine Anzahl in Abhängigkeit der Krankheitsaktivität von 6 bis 7 Behandlungen an. Dies ist nachvollziehbar.

Für Ranibizumab gibt der pU für das 1. Jahr eine Anzahl von 7 bis 12 Behandlungen an. Dies ist ebenfalls nachvollziehbar.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch pro Gabe von Brolucizumab und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Fachinformationen [1,13,15].

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Brolucizumab sowie der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.08.2023 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Laut pU fallen bei der Anwendung von Brolucizumab, Aflibercept und Ranibizumab jeweils die gleichen zusätzlich notwendige 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).

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 bzw. Behandlung 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 ein.

Die Angaben des pU zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Anwendung sind nachvollziehbar.

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 Brolucizumab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in einer Spanne von 4088,92 € bis 7922,25 € für das 1. Jahr. Für Aflibercept ermittelt er Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in einer Spanne von 6705,06 € bis 8589,21 € für das 1. Jahr. Für Ranibizumab ermittelt er Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in einer Spanne von 7336,98 € bis 13 891,92 € für das 1. Jahr.

Die Jahrestherapiekosten für Brolucizumab und die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie beinhalten jeweils Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben des pU für Brolucizumab und für die Präparate der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind vor dem Hintergrund der Annahmen des pU 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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^{a, b}	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^{a, b}	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^{a, b}	Jahrestherapiekosten in € ^{a, b}	Kommentar
Brolucizumab	Erwachsene mit neovaskulärer (feuchter) AMD	3595,28–6291,74	493,64–1630,51	0	4088,92–7922,25	Die Angaben des pU sind vor dem Hintergrund der von ihm getroffenen Annahmen zum Behandlungszyklus plausibel.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Aflibercept	Erwachsene mit neovaskulärer (feuchter) AMD	5964,60–6958,70	740,46–1630,51	0	6705,06–8589,21	Die Angaben des pU sind plausibel.
Ranibizumab		6473,11–11 096,76	863,87–2795,16	0	7336,98–13 891,92	
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Die Angaben beziehen sich auf die Kosten im 1. Jahr der Behandlung. Die Kosten in den Folgejahren werden vom pU als patientenindividuell unterschiedlich angegeben.</p> <p>AMD: altersabhängige Makuladegeneration; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU stellt die Kontraindikationen für Brolucizumab gemäß der Fachinformation [1] dar.

Der pU geht davon aus, dass weniger als die Hälfte der Patientinnen und Patienten mit neovaskulärer (feuchter) AMD eine längerfristige Behandlung mit VEGF-Inhibitoren erhält. Er berücksichtigt dabei eine Erblindungsrate von 10 % bis 15 % [16], eine Therapieabbruchrate von ca. 10 % [17] und einen relativ hoch geschätzten Anteil von Patientinnen und Patienten, die die Therapie aus eigenem Wunsch, Angst vor der Injektion oder anderen Gründen nicht beginnen.

Zur Plausibilisierung des Versorgungsanteils verweist der pU zusätzlich auf eine Publikation zur Durchführung der intravitrealen operativen Medikamenteneingabe im klinischen Alltag [18]. Der pU geht aufgrund des ähnlichen Wirkprinzips und Sicherheitsprofils des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie aber abweichend zum Vorgängerdossier davon aus, dass bis zu 10 % der behandelten Patientinnen und Patienten Brolucizumab erhalten. Laut pU erfolgt die Behandlung üblicherweise ambulant.

II 3 Literatur

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

1. Novartis Europharm. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Beovu 120 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze Beovu 120 mg/ml Injektionslösung. Stand: Juli 2023.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Faricimab (Neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration) [online]. 2023 [Zugriff: 08.05.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5956/2023-04-06_AM-RL-XII_Faricimab_D-886.pdf.
3. 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 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Faricimab (Neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration) [online]. 2023 [Zugriff: 08.05.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9416/2023-04-06_AM-RL-XII_Faricimab_D-886_TrG.pdf.
4. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 3 A - Brolucizumab (Beovu®): Neovaskuläre (feuchte) altersabhängige Makuladegeneration (nAMD). Stand: 09.03.2020 [online]. 2020 [Zugriff: 24.03.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3595/2020-03-09_Modul3A_Brolucizumab.pdf.
5. Korb CA, Kottler UB, Wolfram C et al. Prevalence of age-related macular degeneration in a large European cohort: results from the population-based Gutenberg Health Study. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2014; 252(9): 1403-1411. <https://dx.doi.org/10.1007/s00417-014-2591-9>.
6. Klein R, Meuer SM, Myers CE et al. Harmonizing the classification of age-related macular degeneration in the three-continent AMD consortium. Ophthalmic Epidemiol 2014; 21(1): 14-23. <https://dx.doi.org/10.3109/09286586.2013.867512>.
7. Ludtke L, Jurgens C, Ittermann T et al. Age-Related Macular Degeneration and Associated Risk Factors in the Population-Based Study of Health in Pomerania (SHIP-Trend). Med Sci Monit 2019; 25: 6383-6390. <https://dx.doi.org/10.12659/MSM.915493>.

8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Brolucizumab (Neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration) [online]. 2020 [Zugriff: 08.05.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4449/2020-09-03_AM-RL-XII_Brolucizumab_D-514_BAnz.pdf.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Brolucizumab (neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-23_brolucizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-1.pdf.
10. Sedeh FB, Scott DAR, Subhi Y, Sørensen TL. Prevalence of neovascular age-related macular degeneration and geographic atrophy in Denmark. *Dan Med J* 2017; 64(11).
11. Colijn JM, Buitendijk GHS, Prokofyeva E et al. Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in Europe: The Past and the Future. *Ophthalmology* 2017; 124(12): 1753-1763. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.05.035>.
12. Creuzot-Garcher CP, Srour M, Baudin F et al. Incidence and Prevalence of Neovascular Age-Related Macular Degeneration in France between 2008 and 2018: The LANDSCAPE Study. *Ophthalmol Sci* 2022; 2(1): 100114. <https://dx.doi.org/10.1016/j.xops.2022.100114>.
13. Midas Pharma. Fachinformation. Ranivisio 10 mg/ml Injektionslösung. Stand: Januar 2023.
14. Novartis Europharm. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC). Lucentis 10 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: Februar 2023.
15. Bayer. Fachinformation Eylea 40 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: Dezember 2022.
16. Mauschitz MM, Li JQ, Larsen PP et al. Epidemiologie hochgradiger Sehbehinderungen und Blindheit älterer Menschen in Deutschland. *Der Ophthalmologe* 2019; 116(2): 201-212. <https://dx.doi.org/10.1007/s00347-019-0853-y>.
17. Dugel PU, Koh A, Ogura Y et al. HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2019. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.04.017>.
18. Bouws J, Pauleikhoff D, Lemmen KD et al. [Analysis of Anti-VEGF Intravitreal Injection Treatment in Clinical Practice]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2016; 233(9): 1049-1055. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0042-107153>.