

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)

Brolucizumab (Neubewertung nach Fristablauf (Neovaskuläre
altersabhängige Makuladegeneration))

Vom 2. Mai 2024

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Brolucizumab (Beovu) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	10
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	11
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	11
2.4	Therapiekosten	12
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können	19
3.	Bürokratiekostenermittlung	23
4.	Verfahrensablauf	23

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff Brolucizumab (Beovu) am 9. März 2020 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 3. September 2020 wurde eine Befristung bis zum 1. November 2023 ausgesprochen.

Gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Beovu am Tag des Fristablaufs erneut.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO am 18. Oktober 2023 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Februar 2024 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Brolicizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Brolicizumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Brolicizumab (Beovu) gemäß Fachinformation

Beovu wird angewendet bei Erwachsenen zur:

- Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD)
- Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 02.05.2024):

Beovu wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD).

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration (AMD)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Brolicizumab:

- Aflibercept oder Faricimab oder Ranibizumab

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen neben der Zulassung für Brolicicuzumab Zulassungen für Aflibercept, Faricimab und Ranibizumab vor. Der Wirkstoff Verteporfin ist zugelassen zur „Behandlung von Erwachsenen mit exsudativer (feuchter) altersbezogener Makuladegeneration mit vorwiegend klassischen subfovealen chorioidalen Neovaskularisationen“. Pegaptanib ist in der EU nicht mehr zugelassen.

- zu 2. Folgende nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen stehen im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Verfügung: Photodynamische Therapie (PDT), Photokoagulation mittels Laser, Protonentherapie bei altersabhängiger Makuladegeneration (Beschluss vom 17. September 2009) und photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin bei altersabhängiger feuchter Makuladegeneration mit subfovealer klassischer chorioidaler Neovaskularisation (Beschluss vom 16. Oktober 2000).
- zu 3. Folgende Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V liegen für das vorliegende Anwendungsgebiet vor:
- Aflibercept (Beschluss vom 6. Juni 2013)
 - Brolucizumab (Beschluss vom 3. September 2020)
 - Faricimab (Beschluss vom 6. April 2023)
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Auf Basis der aggregierten Evidenz ist festzustellen, dass entsprechend den Leitlinienempfehlungen die Standardtherapie für die angestrebte Behandlungssituation aus der Behandlung mit einem vascular endothelial growth factor (VEGF)-Inhibitor besteht, ohne dass eine klare Überlegenheit eines bestimmten in Deutschland verfügbaren Inhibitors gezeigt werden konnte. Dies gilt sowohl für die Initialtherapie bei therapienaiven Patientinnen und Patienten als auch bei einem Wechsel nach unzureichendem Ansprechen auf einen VEGF-Inhibitor. Im relevanten Anwendungsgebiet sind Aflibercept, Brolucizumab, Faricimab und Ranibizumab zugelassen.

Im vorliegenden AWG liegen Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach § 35 a SGB V für die Wirkstoffe Aflibercept, Brolucizumab und Faricimab vor. Ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für keinen der genannten Wirkstoffe belegt.

Der Stellenwert nicht-medikamentöser Maßnahmen wird vor dem Hintergrund der aggregierten Evidenz in der Indikation gegenüber den in der neovaskulären (feuchten) AMD etablierten VEGF-Inhibitoren als geringer angesehen.

Auf Basis der vorliegenden, aggregierten Evidenz sowie auf Basis des Zulassungsstatus und unter Berücksichtigung der Äußerungen der klinischen Sachverständigen im Rahmen der mündlichen Anhörung bestimmt der G-BA Aflibercept oder Faricimab oder Ranibizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie für Brolucizumab zur Behandlung von Erwachsenen mit neovaskulärer (feuchter) AMD. Die Wirkstoffe der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie kommen sowohl für Patientinnen und Patienten in

Frage, welche erstmals eine Behandlung ihrer neovaskulären (feuchten) AMD erhalten, als auch im Sinne eines Wechsels für mit VEGF-Inhibitoren vorbehandelte Patientinnen und Patienten nach unzureichendem Ansprechen auf die bestehende anti-VEGF-Therapie.

Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Diese alternativen Therapieoptionen sind für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bislang wurden für Erwachsene mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration (AMD) die VEGF-Inhibitoren Aflibercept oder Ranibizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen. Dies entspricht nach Einschätzung der im Stellungnahmeverfahren eingebundenen Klinikern nicht mehr der aktuellen Versorgungssituation. Demnach weist Faricimab einen vergleichbaren Stellenwert bei der Behandlung der nAMD auf wie Aflibercept und Ranibizumab. Die genannten Optionen sind als gleichwertig zu betrachten; eine differentielle Therapieempfehlung bzw. Kriterien für die Auswahl einer dieser Behandlungsmöglichkeiten liegen nicht vor. Somit sind Aflibercept, Ranibizumab und Faricimab in der Gesamtschau als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen zu betrachten.

Aus diesem Grund erachtet der G-BA es als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie zu ändern und eine Therapie mit Aflibercept oder Faricimab oder Ranibizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie festzulegen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Brolucizumab wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer die Daten der doppelblinden, randomisierten aktiv-kontrollierten Studie TALON (CRTH258A2303) vor.

Die RCT TALON, welche Brolucizumab mit Aflibercept bei Erwachsenen (≥ 50 Jahre) mit neovaskulärer (feuchter), altersabhängiger Makuladegeneration, die noch keine gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichtete Therapie erhalten haben, über eine Behandlungsdauer von 64 Wochen vergleicht, wurde am 09.09.2022 abgeschlossen. Insgesamt wurden 734 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, welche randomisiert einer 64-wöchigen Behandlung mit entweder 6 mg Brolucizumab (N= 366) oder 2 mg Aflibercept (N= 368) zugeteilt wurden.

Die Therapieinitiierung mit Brolucizumab und Aflibercept erfolgte mit 3 aufeinanderfolgenden Injektionen im Abstand von 4 Wochen. In einer nach Studienbeginn erfolgten Änderung der Fachinformation von Brolucizumab wurde ein zusätzliches, alternatives Behandlungsschema für die Aufdosierung eingeführt, welches in der Studie TALON demnach nicht möglich war. Nach der Initiierung folgte für beide Wirkstoffe eine weitere Injektion nach 8 Wochen mit anschließender sogenannter Treat-to-Control-Behandlung ab Woche 16. Die Treat-to-Control-Behandlungsphase erlaubte eine patientenindividuelle Anpassung der Behandlungsintervalle abhängig von der Krankheitsaktivität.

Gemäß der ersten Version des Studienprotokolls durfte das minimale Dosierungsintervall von Brolucizumab und Aflibercept in der Erhaltungsphase 4 Wochen betragen. Aufgrund einer Sicherheitsmaßnahme wurden das Studienprotokoll der Studie TALON und die Fachinformation von Brolucizumab dahingehend geändert, dass das minimale Dosierungsintervall in der Erhaltungsphase mindestens 8 Wochen betragen muss.

Die Änderung des Studienprotokolls der Studie TALON betraf beide Behandlungsarme, obwohl Aflibercept gemäß aktueller Fachinformation weiterhin in einem 4-wöchigen Dosierungsintervall in der Erhaltungsphase verabreicht werden darf.

zur fachinformationskonformen Anwendung von Aflibercept:

Auf Grund der Protokolländerung mussten laut Studienbericht zu Woche 64 22,5 % bzw. zu Woche 32 17,9 % der Patientinnen und Patienten im Aflibercept-Arm die Studienbehandlung abbrechen, obwohl sie nach der aktuellen Fachinformation von Aflibercept mit einem 4-wöchigen Dosierungsintervall in der Erhaltungsphase hätten weiter behandelt werden können. Im Umkehrschluss wird davon ausgegangen, dass die in der Studie verbleibenden Patientinnen und Patienten mit ihrem jeweiligen Dosierungsintervall (≥ 8 Wochen) adäquat behandelt wurden. Da zu Woche 64 somit weniger als 80 % der Patientinnen und Patienten im Aflibercept-Arm fachinformationskonform behandelt wurden, werden für die vorliegende Bewertung nicht die Daten zu Woche 64, sondern stattdessen die Daten zu Woche 32 zugrunde gelegt.

zur fachinformationskonformen Anwendung von Brolucizumab:

Im Brolucizumab-Arm ist davon auszugehen, dass bis Woche 32 insgesamt 22 % der Patientinnen und Patienten mindestens einmal mit einem nicht fachinformationskonformen Dosierungsintervall von < 8 Wochen behandelt wurden. Aus den nach der mündlichen Anhörung nachgereichten Daten des pharmazeutischen Unternehmers geht hervor, dass insgesamt 11 % der Patientinnen und Patienten im Brolucizumab-Arm nur einmalig mit einem Dosierungsintervall von weniger als 8 Wochen behandelt wurden. Hiervon sind auch Abweichungen um lediglich wenige Tage vom fachinformationskonformen Dosierungsintervall umfasst, auch wenn aus den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers nicht ableitbar ist, wie viele Patientinnen und Patienten dies betrifft.

Bezüglich der fehlenden Berücksichtigung der alternativen Aufdosierung im Rahmen der Studie TALON geht der G-BA in Abwesenheit konkreter Kriterien, nach denen eine der beiden möglichen Aufdosierungen für die zu behandelnden Patientinnen und Patienten zu bevorzugen bzw. patientenindividuell auszuwählen ist, von einer Gleichwertigkeit beider Aufdosierungsschemata aus. Vor diesem Hintergrund stellt das Angebot einer der beiden

alternativen Aufdosierungen einen sachgerechten und fachinformationskonformen Einsatz dar.

Insgesamt wird eine einmalige Unterschreitung eines Dosierungsintervalls von 8 Wochen in der Erhaltungsphase und insbesondere Abweichungen von nur wenigen Tagen als hinreichende Annäherung an eine fachinformationskonforme Anwendung von Brolocizumab angesehen, sodass die Ergebnisse der Studie TALON zu Woche 32 für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden. Aufgrund des Anteils an Patientinnen und Patienten mit nicht fachinformationskonformem Dosierungsintervall sind die Ergebnisse der Studie TALON jedoch mit Unsicherheiten behaftet, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich in der Studie TALON ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Brolocizumab.

Morbidität

Bestkorrigierte Sehschärfe (Best Corrected Visual Acuity, BCVA) - Verbesserung um ≥ 10 sowie ≥ 15 ETDRS-Buchstaben

Die BCVA wurde in beiden Studien mittels ETDRS-Sehtafeln gemessen. Die Sehtafel besteht aus 14 Sehzeichenreihen mit jeweils 5 Buchstaben und ist somit aus insgesamt 70 Buchstaben aufgebaut. Die Größe der Buchstaben nimmt mit jeder Reihe ab. Die BCVA ergibt sich bei einem Abstand von 4 Metern aus der Anzahl der korrekt gelesenen Buchstaben plus 30 und bei einem Abstand von 1 Meter unmittelbar aus der Anzahl der korrekt gelesenen Buchstaben. Die BCVA kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen, wobei höhere Werte eine bessere Sehschärfe bedeuten.

In der vorliegenden Indikation wird eine Veränderung der Sehschärfe als patientenrelevant erachtet. Der pharmazeutische Unternehmer legte mit dem Dossier sowohl Auswertungen zur Verbesserung als auch zur Verschlechterung der BCVA vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Responderanalysen zur Verbesserung bzw. Verschlechterung um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben (entspricht 2 Zeilen) bzw. zur Verbesserung um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben (entspricht 3 Zeilen) herangezogen.

Für den Endpunkt bestkorrigierte Sehschärfe (Responderanalyse zur Verbesserung bzw. Verschlechterung um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben sowie ≥ 15 ETDRS-Buchstaben) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesundheitszustand (National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 [NEI VFQ-25], Subskala Allgemeiner Gesundheitszustand)

Der Fragebogen NEI VFQ-25 dient der Messung der visusbezogenen Lebensqualität und besteht aus insgesamt 26 Items und 12 Subskalen, von denen sich 25 Items (11 Subskalen) auf das Sehvermögen beziehen und 1 Item (1 Subskala) die allgemeine Gesundheit adressiert. Die Subskala zur allgemeinen Gesundheit wird der Kategorie Morbidität zugeordnet.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Subskala Allgemeiner Gesundheitszustand post hoc durchgeführte Responderanalysen zur Verbesserung um jeweils 15 Punkte vor.

Responderanalysen zur Verschlechterung werden nicht vorgelegt, obwohl in der vorliegenden Indikation auch eine Verschlechterung als gleichermaßen relevant einzuschätzen wäre.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben über NEI VFQ-25, Subskala zum Allgemeinen Gesundheitszustand) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Lebensqualität

NEI VFQ-25 (Summenscore)

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

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

Der pharmazeutische Unternehmer legt für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität post hoc durchgeführte Responderanalysen zur Verbesserung des Summenscores des NEI VFQ-25 und der 12 Subskalen um ≥ 15 Punkte sowie stetige Auswertungen vor. Da der pharmazeutische Unternehmer keine Responderanalysen zur Verschlechterung des NEI VFQ-25 um ≥ 15 Punkte vorlegt, werden vorliegend die stetigen Auswertungen herangezogen.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels Summenscore des NEI VFQ-25) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Brolicizumab.

(schwerwiegende) intraokulare Entzündungen (inklusive Endophthalmitis und retinaler Gefäßverschluss)

Der pharmazeutische Unternehmer definiert im Studienbericht okuläre UESI als Ereignisse aus den Kategorien Endophthalmitis, intraokulare Entzündung und retinaler Gefäßverschluss. Die okulären UESI werden daher als geeignete Operationalisierung für den Endpunkt intraokulare Entzündungen für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Da in der Gesamtrate der okulären SUEs zum Großteil Ereignisse enthalten sind, die auch einem okulären UESI

entsprechen, werden für die vorliegende Nutzenbewertungen die okularen SUEs als geeignete Operationalisierung für schwerwiegende intraokulare Entzündungen herangezogen.

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Brolucizumab für den Endpunkt intraokulare Entzündungen. Bei den schwerwiegenden intraokularen Entzündungen ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Brolucizumab liegt die Auswertung der doppelblinden, randomisierten, aktiv-kontrollierten Phase-III-Studie TALON gegenüber Aflibercept zu Woche 32 vor.

Zusammenfassend zeigt sich in der Endpunktkategorie Mortalität zu Woche 32 ein statistisch signifikanter Nachteil von Brolucizumab gegenüber Aflibercept. Es ist jedoch vor dem Hintergrund der insgesamt geringen Anzahl der Ereignisse (insgesamt 4 Todesfälle im Interventionsarm: 2 Patientinnen und Patienten starben an Herzerkrankungen und 2 in Zusammenhang mit COVID-19) und der Heterogenität der Ursachen unklar, inwiefern ein kausaler Zusammenhang zwischen der Behandlung im Rahmen der Studie und den aufgetretenen Todesfällen besteht. Aus diesem Grund fließt der gezeigte Effekt in der Mortalität nicht in die Gesamtabwägung zur Ableitung eines Zusatznutzens ein.

In den Endpunktkategorien Morbidität, dargestellt über die bestkorrigierte Sehschärfe und die Subskala Allgemeiner Gesundheitszustand des NEI VFQ-25, sowie Lebensqualität, ermittelt über den Summenscore des NEI VFQ-25, zeigt sich zu Woche 32 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Brolucizumab und Aflibercept.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigt sich in der Gesamtrate der SUEs kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Bei dem Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Nachteil für Brolucizumab gegenüber Aflibercept. Im Detail zeigt sich darüber hinaus ein statistisch signifikanter Nachteil von Brolucizumab bei dem Endpunkt intraokulare Entzündungen, nicht jedoch für den Endpunkt schwerwiegende intraokulare Entzündungen.

Unter Berücksichtigung der insgesamt geringen Abbruchraten in beiden Studienarmen von < 5 % und der Tatsache, dass die Ereignisse, welche zum Therapieabbruch führten, überwiegend nicht schwerwiegend waren, reichen die negativen Effekte in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen nicht aus, um die Ableitung eines geringeren Nutzens von Brolucizumab gegenüber Aflibercept zu rechtfertigen.

In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen von Brolucizumab für Erwachsene mit nAMD gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Aflibercept nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Brolucizumab aufgrund des Ablaufes der Befristung des Beschlusses vom 3. September 2020.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

Beovu wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD).

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA die Wirkstoffe Aflibercept, Faricimab und Ranibizumab bestimmt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer die Daten der RCT TALON zu Woche 32 vor, in der Brolucizumab mit Aflibercept verglichen wurde.

In der Studie TALON zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Brolucizumab in der Mortalität. Da ein Kausalzusammenhang zwischen der Behandlung im Rahmen der Studie und den aufgetretenen Todesfällen fraglich ist, ergibt sich hieraus kein für die Nutzenbewertung relevanter Nachteil.

In den Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Brolucizumab und Aflibercept.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigt sich in der Gesamtrate der SUEs kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In dem Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Nachteil für Brolucizumab im Vergleich zu Aflibercept. Zusätzlich ergibt sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Brolucizumab im Endpunkt intraokulare Entzündungen.

Unter Berücksichtigung der insgesamt geringen Abbruchraten in beiden Studienarmen von < 5 % und der Tatsache, dass die Ereignisse, welche zum Therapieabbruch führten, überwiegend nicht schwerwiegend waren, reichen die negativen Effekte in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen nicht aus, um die Ableitung eines geringeren Nutzens von Brolucizumab gegenüber Aflibercept zu rechtfertigen.

In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen von Brolucizumab für Erwachsene mit nAMD gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Aflibercept nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiG (Auftrag A23-101) zugrunde gelegt. Diese beruhen auf den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier und sind identisch mit den Zahlen aus dem Dossier zur erstmaligen Nutzenbewertung von Brolucizumab.

Die Herleitung der Patientenzahlen im Dossier zum Wirkstoff Brolucizumab ist grundsätzlich nachvollziehbar und liegt in einer plausiblen Größenordnung. Die Angabe einer Spanne ist aufgrund der unsicheren Datenlage für die Schätzung der GKV-Zielpopulation trotz methodischer Schwächen grundsätzlich angemessen und trägt damit dieser Unsicherheit Rechnung.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Beovu (Wirkstoff: Brolucizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. März 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/beovu-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Brolucizumab darf nur durch in der Therapie der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen.

Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Informationen und Warnhinweise zur infektiösen Endophthalmitis und zu intraokularen Entzündungen.

Wenn die visuellen und morphologischen Parameter darauf hindeuten, dass die Patientin bzw. der Patient von einer weiteren Behandlung nicht profitiert, sollte die Behandlung mit Brolucizumab abgebrochen werden.

Zu Brolucizumab liegt ein Rote-Hand-Brief vom November 2021 zur Verringerung des bekannten Risikos einer intraokularen Entzündung einschließlich retinaler Vaskulitis und/oder retinalem Gefäßverschluss vor.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. April 2024).

Die abgebildete Behandlungsdauer, der Verbrauch und die Kosten beziehen sich im vorliegenden Fall einerseits auf das erste Behandlungsjahr und andererseits auf die Folgejahre; für das erste Behandlungsjahr wurde auf innerhalb des ersten Jahres verbrauchte, ganze Injektionslösungen abgerundet.

Aufgrund des laut Fachinformation möglichen patientenindividuellen Vorgehens bezüglich der Anpassung der Behandlungsintervalle werden im vorliegenden Beschluss für die Folgejahre die möglichen Ober- und Untergrenzen der Kosten dargestellt.

Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z. B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Zu Brolucizumab: Die Behandlung mit Brolucizumab wird mit drei Injektionen im Abstand von 4 Wochen initiiert. Alternativ können zur Initiierung der Therapie zwei Injektionen im Abstand von 6 Wochen und bei Bedarf eine dritte Injektion in Woche 12 verabreicht werden. Nach der Einleitung der Therapie sollte bei Patienten ohne Krankheitsaktivität eine Behandlung alle 12 Wochen und bei Patienten mit Krankheitsaktivität eine Behandlung alle 8 Wochen in Betracht gezogen werden.

Zu Aflibercept 2 mg: Die Behandlung mit Aflibercept wird mit drei aufeinanderfolgenden monatlichen Injektionen initiiert, gefolgt von einem Behandlungsintervall von zwei Monaten. Anschließend kann dieses Behandlungsintervall aufrechterhalten oder in einem

„Treat & Extend“-Dosierungsschema um 2 - 4 Wochen verlängert werden. Behandlungsintervalle von mehr als 4 Monaten wurden nicht untersucht. Für die Kostenberechnung ergibt sich hieraus keine Auswirkung, da eine Verlängerung des Dosierungsintervalls über 4 Monate hinaus gemäß Fachinformation dennoch möglich ist. Wenn sich der funktionelle und/oder morphologische Befund verschlechtert, sollte das Behandlungsintervall entsprechend verkürzt werden. Behandlungsintervalle von weniger als 4 Wochen wurden nicht untersucht. Zur Berechnung der Obergrenze an Behandlungen wird das nach dem festen Initialschema erreichte 2-monatige Behandlungsintervall zugrunde gelegt.

Zu Faricimab: Entsprechend den Angaben in der Fachinformation wird die Behandlung mit vier Injektionen im Abstand von 4 Wochen initiiert. Nach 20 und/oder 24 Wochen wird eine Behandlungskontrolle vorgeschlagen, auf deren Grundlage die Ärztin bzw. der Arzt basierend auf der Krankheitsaktivität die Behandlungsintervalle individuell festlegen kann. Bei Patientinnen und Patienten ohne Krankheitsaktivität ist eine Verabreichung von Faricimab alle 16 Wochen zu erwägen. Bei Patientinnen und Patienten mit Krankheitsaktivität ist eine Behandlung alle 8 Wochen oder 12 Wochen zu erwägen.

Zu Ranibizumab: Die Behandlung bei Erwachsenen beginnt mit einer Injektion pro Monat bis der maximale Visus erreicht ist und/oder keine Anzeichen von Krankheitsaktivität mehr zu erkennen sind. Initial können dafür drei oder mehr Injektionen notwendig sein. Schließlich können Patientinnen und Patienten entsprechend einem „Treat & Extend“-Schema behandelt werden, wobei das Behandlungsintervall um bis zu zwei Wochen auf einmal verlängert werden kann.

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

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet. Werden in den jeweiligen Fachinformationen Behandlungsintervalle in anderen Zeiteinheiten angegeben, erfolgt eine Umrechnung auf „Tage“. Ein Jahr entspricht hierbei 365 Tagen, ein Monat entspricht 30,4 Tagen, eine Woche entspricht 7 Tagen.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Brolucizumab 1. Jahr	1 x alle 4 Wochen für 3 Anwendungen Alternativ: 1 x alle 6 Wochen für 2 Anwendungen, ggf. 1 x Anwendung in Woche 12	2 - 3	1	5 - 8
	Anschließend 1 x alle 8 - 12 Wochen	3 - 5		
Brolucizumab Folgejahre	1 x alle 8 – 12 Wochen	4,3 - 6,5	1	4,3 – 6,5
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Aflibercept 1. Jahr	1 x monatlich ² für 3 Anwendungen, anschließend 1 x alle 2 Monate	3 1	1	6 - 7
	1 x alle 2 Monate bis Treat & Extend ³	2 - 3		
Aflibercept Folgejahre	1 x alle 2 Monate bis Treat & Extend ³	0 - 6,0	1	0 - 6,0
Faricimab 1. Jahr	1 x alle 4 Wochen für 4 Anwendungen	4	1	6 - 9

² Ein Monat entspricht 30,4 Tagen.

³ Zur Berechnung der Untergrenze: Dosierungsintervall kann nach jeder Behandlung um 14 oder 28 Tage verlängert werden.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	1 x alle 8 – 16 Wochen	2 - 5		
Faricimab Folgejahre	1 x alle 8 – 16 Wochen	3,3 – 6,5	1	3,3 – 6,5
Ranibizumab 1. Jahr	1 x monatlich ² für 3 Anwendungen,	3	1	7 - 12
	1 x monatlich ² bis Treat & Extend ⁴	4 - 9		
Ranibizumab Folgejahre	1 x monatlich ² bis Treat & Extend ⁴	0 - 12,0	1	0 - 12,0

⁴ Zur Berechnung der Untergrenze: Das Dosierungsintervall kann nach jeder Behandlung um maximal 2 Wochen verlängert werden.

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchs- chnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Brolucizumab 1. Jahr	6 mg	6 mg	1 x 6 mg	5 – 8	5 x 6 mg – 8 x 6 mg
Brolucizumab Folgejahre	6 mg	6 mg	1 x 6 mg	4,3 – 6,5	4,3 x 6 mg – 6,5 x 6 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Aflibercept 1. Jahr	2 mg	2 mg	1 x 2 mg	6,0 – 7,0	6 x 2 mg – 7 x 2 mg
Aflibercept Folgejahre	2 mg	2 mg	1 x 2 mg	0,0 – 6,0	0 x 2 mg – 6,0 x 2 mg
Faricimab 1. Jahr	6 mg	6 mg	1 x 6 mg	6,0 – 9,0	6,0 x 6 mg – 9,0 x 6 mg
Faricimab Folgejahre	6 mg	6 mg	1 x 6 mg	3,3 – 6,5	3,3 x 6 mg – 6,5 x 6 mg
Ranibizumab 1. Jahr	0,5 mg	0,5 mg	1 x 0,5 mg	7,0 – 12,0	7 x 0,5 mg – 12 x 0,5 mg
Ranibizumab Folgejahre	0,5 mg	0,5 mg	1 x 0,5 mg	0,0 – 12,0	0 x 0,5 mg – 12,0 x 0,5 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten

auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Brolucizumab	1 ILO	984,86 €	2,00 €	53,90 €	928,96 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Aflibercept	1 ILO	1 099,42 €	2,00 €	60,24 €	1 037,18 €
Faricimab	1 ILO	970,93 €	2,00 €	53,13 €	915,80 €
Ranibizumab	1 ILO	1 022,77 €	2,00 €	56,00 €	964,77 €
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 15. April 2024

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß der Fach- und Gebrauchsinformation sind durch die Behandlungskosten der intravitrealen Injektionen und der erforderlichen postoperativen Kontrollen gegeben.

Die Applikation von allen vier Wirkstoffen erfolgt durch eine intravitreale Injektion. Für die intravitreale Injektion liegen GOP des EBM vor [GOP 31371/36371 (rechtes Auge), GOP 31372/36372 (linkes Auge) oder GOP 31373/36373 (beide Augen)].

Die Kontrollen des Visus sind in der fachärztlichen Grundpauschale enthalten.

Die Fachinformationen von Brolucizumab, Aflibercept, Faricimab und Ranibizumab empfehlen, das Behandlungsintervall auf Basis der Krankheitsaktivität festzulegen, die anhand morphologischer Parameter und/oder Sehschärfe bzw. funktionelle Befunde bestimmt wird.

Das Kontrollintervall soll durch die behandelnde Ärztin bzw. den behandelnden Arzt festgesetzt werden, dieses kann häufiger sein als das Injektionsintervall.

Für die vorgenommenen Kontrolluntersuchungen fallen bei allen Therapieoptionen Kosten an. Unter anderem liegen GOP des EBM für die Optische Kohärenztomographie (OCT) zur Therapiesteuerung vor [GOP 06338 (rechtes Auge) oder GOP 06339 (linkes Auge)]. Häufigkeit und Art der eingesetzten Untersuchung kann patientenindividuell unterschiedlich sein. Aufgrund der individuellen Festlegung der Kontrollintervalle durch die behandelnde Ärztin bzw. den behandelnden Arzt können die entstehenden Kosten nicht quantifiziert werden.

Art der Leistung	Kosten / Leistung	Anzahl / Jahr	Kosten / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel			
Brolucizumab			
Intravitreale Medikamenteneingabe am linken oder rechten Auge (EBM 31372 / 36372 oder 31371 / 36371)	92,85 € - 198,70 €	1. Jahr: 5 – 8 Folgejahre: 4,3 – 6,5	1. Jahr: 464,25 € - 1 589,60 € Folgejahre: 399,26 € - 1 291,55 €
Optische Kohärenztomographie (EBM 06338 oder 06339)	48,21 €	patientenindividuell unterschiedlich	nicht quantifizierbar
Postoperative Behandlung (EBM 31717 oder 31716)	19,93 € - 27,81 €	1. Jahr: 5 – 8 Folgejahre: 4,3 – 6,5	1. Jahr: 99,65 € - 222,48 € Folgejahre: 85,70 € - 180,77 €
Weitere Kontrolluntersuchungen	nicht quantifizierbar	patientenindividuell unterschiedlich	nicht quantifizierbar
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Aflibercept			
Intravitreale Medikamenteneingabe am linken oder rechten Auge (EBM 31372 / 36372 oder 31371 / 36371)	92,85 € - 198,70 €	1. Jahr: 6 – 7 Folgejahre: 0 – 6,0	1. Jahr: 557,10 € - 1 390,90 € Folgejahre: 0 € - 1 192,20 €
Postoperative Behandlung (EBM 31717 oder 31716)	19,93 € - 27,81 €	1. Jahr: 6 – 7 Folgejahre: 0 – 6,0	1. Jahr: 119,58 € - 194,67 € Folgejahre: 0 € - 166,86 €
Optische Kohärenztomographie	48,21 €	patientenindividuell unterschiedlich	nicht quantifizierbar

Art der Leistung	Kosten / Leistung	Anzahl / Jahr	Kosten / Jahr
(EBM 06338 oder 06339)			
Weitere Kontrolluntersuchungen	nicht quantifizierbar	patientenindividuell unterschiedlich	nicht quantifizierbar
Faricimab			
Intravitreale Medikamenteneingabe am linken oder rechten Auge (EBM 31372 / 36372 oder 31371 / 36371)	92,85 € - 198,70 €	1. Jahr: 6,0 – 9,0 Folgejahre: 3,3 – 6,5	1. Jahr: 557,10 € - 1 788,30 € Folgejahre: 306,41 € - 1 291,55 €
Postoperative Behandlung (EBM 31717 oder 31716)	19,93 € - 27,81 €	1. Jahr: 6,0 – 9,0 Folgejahre: 3,3 – 6,5	1. Jahr: 119,58 € - 250,29 € Folgejahre: 65,77 € - 180,77 €
Optische Kohärenztomographie (EBM 06338 oder 06339)	48,21 €	patientenindividuell unterschiedlich	nicht quantifizierbar
Ranibizumab			
Intravitreale Medikamenteneingabe am linken oder rechten Auge (EBM 31372 / 36372 oder 31371 / 36371)	92,85 € - 198,70 €	1. Jahr: 7 – 12 Folgejahre: 0 – 12,0	1. Jahr: 649,95€ - 2 384,40 € Folgejahre: 0 € - 2 384,40 €
Postoperative Behandlung (EBM 31717 oder 31716)	19,93 € - 27,81 €	1. Jahr: 7 – 12 Folgejahre: 0 – 12,0	1. Jahr: 139,51 € - 333,72 € Folgejahre: 0 € - 333,72 €
Optische Kohärenztomographie (EBM 06338 oder 06339)	48,21 €	patientenindividuell unterschiedlich	nicht quantifizierbar
Weitere Kontrolluntersuchungen	nicht quantifizierbar	patientenindividuell unterschiedlich	nicht quantifizierbar

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem

bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder

- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel Verfo des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration (AMD)

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Brolucizumab (Beovu); Beovu 120 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, Beovu 120 mg/ml Injektionslösung; Stand: Juli 2023

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 23. Juni 2015 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 18. Oktober 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Brolucizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 20. Oktober 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Brolucizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. Dezember 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Februar 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Februar 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 11. März 2024 statt.

Mit Schreiben vom 18. März 2024 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 12. April 2024 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 23. April 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. Mai 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	23. Juni 2015	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.
AG § 35a	5. März 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung.
Unterausschuss Arzneimittel	11. März 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung. Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen.
AG § 35a	19. März 2024 16. April 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens.
Unterausschuss Arzneimittel	23. April 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage.
Plenum	2. Mai 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL.

Berlin, den 2. Mai 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken