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) Brolucizumab (Neubewertung nach Fristablauf (Neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration))

Vom 2. Mai 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. Mai 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 21. März 2024 (BAnz AT 21.05.2024 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Brolucizumab in der Fassung des Beschlusses vom 3. September 2020 (BAnz AT 01.10.2020 B6) werden aufgehoben.
2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Brolucizumab wie folgt ergänzt:

Nutzenbewertungsverfahren umfasst mehrere Beschlüsse.
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.

Brolucizumab
Beschluss vom: 2. Mai 2024
In Kraft getreten am: 2. Mai 2024
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 13. Februar 2020):

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 2. Mai 2024):

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration (AMD)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– Aflibercept oder Faricimab oder Ranibizumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Brolucizumab gegenüber Aflibercept:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:[1]

Erwachsene mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration (AMD)

Nutzenbewertungsverfahren umfasst mehrere Beschlüsse.
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.

1 Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-101) und dem Addendum (A24-31), sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↓	Nachteil im Endpunkt Abbruch wegen UEs. Im Detail Nachteil im Endpunkt intraokulare Entzündungen.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie TALON: RCT, Brolucizumab vs. Aflibercept (zu Woche 32)

Mortalität

Endpunkt	Brolucizumab		Aflibercept		Brolucizumab vs. Aflibercept
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert[a]
Gesamt-mortalität	366	4[b] (1,1)	368	0	9,05 [0,49; 167,47]; 0,045[c]

Nutzenbewertungsverfahren umfasst mehrere Beschlüsse.
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.

Morbidität

Endpunkt	Brolucizumab		Aflibercept		Brolucizumab vs. Aflibercept
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert[a]
Bestkorrigierte Sehschärfe					
Verbesserung um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben[d]	366	144 (39,3)	368	131 (35,6)	1,11 [0,92; 1,33]; 0,295
Verschlechterung um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben[d]	366	22 (6,0)	368	26 (7,1)	0,85 [0,49; 1,47]; 0,564
Verbesserung um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben[d]	366	88 (24,0)	368	92 (25,0)	0,96 [0,75; 1,24]; 0,763
Verschlechterung um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben[d]	366	16 (4,4)	368	18 (4,9)	0,89 [0,46; 1,73]; 0,738
NEI VFQ-25[e]					
Subskala Allgemeiner Gesundheitszustand, Verbesserung um ≥ 15 Punkte	266	47 (17,7)	250	61 (24,4)	0,72 [0,52; 1,02]; 0,062
Subskala Allgemeiner Gesundheitszustand, Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	keine Daten vorhanden				

Endpunkt	Brolucizumab			Aflibercept			Brolucizumab vs. Aflibercept
	N[f,g]	Werte Studien-beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 32 MW[h] (SD)	N[f,g]	Werte Studien-beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 32 MW[h] (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert[h]
NEI VFQ-25[e]							
Subskala Allgemeiner Gesundheitszu-stand	k.A.						

Bi… …enbewertungsverfahren umfasst mehrere Beschlüsse … Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.

Lebensqualität

Endpunkt	Brolucizumab			Aflibercept			Brolucizumab vs. Aflibercept
	N[f,g]	Werte Studien-beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 32 MW[h] (SD)	N[f,g]	Werte Studien-beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 32 MW[h] (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert[h]
NEI VFQ-25[e]							
Summenscore[i]	278	k.A.	4,09	261	k.A.	3,72	0,37 [-0,2; 0,9]; 0,193

Nebenwirkungen

Endpunkt	Brolucizumab		Aflibercept		Brolucizumab vs. Aflibercept
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert[a]
UEs[j] *(ergänzend dargestellt)*	366	200 (54,6)	368	200 (54,3)	-
SUEs	366	39 (10,7)	368	31 (8,4)	1,26 [0,81; 1,98]; 0,305
Abbruch wegen UEs	366	18 (4,9)	368	3 (0,8)	6,03 [1,79; 20,31]; 0,004
intraokulare Entzündungen[k,l]	366	20 (5,5)	368	4 (1,1)	5,03 [1,74; 14,56]; < 0,001[c]
schwerwiegende intraokulare Entzündungen[l,m]	366	8 (2,2)	368	2 (0,5)	4,02 [0,86; 18,81]; 0,057[c]

a. Wald Test
b. 2 Patientinnen und Patienten starben an Herzerkrankungen (Herzstillstand und akuter Myokardinfarkt) und 2 in Zusammenhang mit COVID-19.
c. Eigene Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode).
d. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme bzw. Abnahme der bestkorrigierten Sehschärfe um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben bzw. ≥ 15 ETDRS-Buchstaben im Vergleich zum Studienbeginn zu Woche 32 bei einer Skalenspannweite von 0 bis 100.
e. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik / gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100).
f. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
g. Diskrepanz zwischen Angaben des nachgereichten Anhangs und Modul 5. Die dargestellten Daten stammen aus Modul 5.

Bitte geltende Fassung der Arzneimittelrichtlinie Nutzenbewertungsverfahren und weitere Beschlüsse siehe Anlage XII beachten.

h. Paarweises ANCOVA-Modell mit der Behandlung als festem Effektfaktor und dem entsprechenden Ausgangswert des Endpunkts als Kovariate.
i. Folgende Subskalen wurden erfasst: Allgemeine Sehkraft, Augenschmerzen, Nahsicht, Fernsicht, Soziale Funktionsfähigkeit, Psychisches Befinden, Ausübung sozialer Rollen, Abhängigkeit von Anderen, Probleme mit Autofahren, Probleme mit Farbensehen, Peripheres Sehen. Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.
j. Enthält Ereignisse der Grunderkrankung; in der vorliegenden Datensituation sind die Auswertungen jedoch verwertbar, da davon ausgegangen wird, dass die in die jeweilige Auswertung eingehenden erkrankungsbezogenen Ereignisse keine relevanten Auswirkungen auf die Studienergebnisse haben.
k. Inklusive Endophthalmitis und retinaler Gefäßverschluss; operationalisiert als okulare UESI.
l. Bezieht sich auf das Studienauge.
m. Inklusive Endophthalmitis und retinaler Gefäßverschluss; operationalisiert als okulare SUEs.

Verwendete Abkürzungen:
ANCOVA = Analysis of Covariance; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; k.A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; MD = Mittelwertdifferenz; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; NEI VFQ-25 = National Eye Institute Function Questionnaire-25; RR = relatives Risiko; SD = Standardabweichung; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; UESI = unerwünschtes Ereignis von spezifischem Interesse; vs. = versus

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

Erwachsene mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration (AMD)

ca. 85 200 – 681 400 Patientinnen und Patienten

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.

Nutzenbewertungsverfahren umfasst mehrere Beschlüsse.
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration (AMD)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Brolucizumab	1. Jahr: 4 644,80 € - 7 431,68 €
	Folgejahre: 3 994,53 € - 6 038,24 €
Intravitreale Injektion	1. Jahr: 464,25 € - 1 589,60 €
	Folgejahre: 399,26 € - 1 291,55 €
Postoperative Behandlung	1. Jahr: 99,65 € - 222,48 €
	Folgejahre: 85,70 € - 180,77 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	nicht quantifizierbar[2]
Gesamt	1. Jahr: 5 208,70 € - 9 243,76 €
	Folgejahre: 4 479,48 € - 7 510,56 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Aflibercept	1. Jahr: 6 223,08 € - 7 260,26 €
	Folgejahre: 0 € - 6 223,08 €
Intravitreale Injektion	1. Jahr: 557,10 € - 1 390,90 €
	Folgejahre: 0 € - 1 192,20 €
Postoperative Behandlung	1. Jahr: 119,58 € - 194,67 €
	Folgejahre: 0 € - 166,86 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	nicht quantifizierbar[2]
Gesamt	1. Jahr: 6 899,76 € - 8 845,83 €
	Folgejahre: 0 € - 7 582,14 €

2 Aufgrund der patientenindividuellen Festlegung der Art und Häufigkeit der Kontrolluntersuchungen durch die behandelnde Ärztin bzw. den behandelnden Arzt können die entstehenden Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, wie weitere Kontrolluntersuchungen oder z.B. die optische Kohärenztomographie, nicht quantifiziert werden.

Nutzenbewertungsverfahren unmittelbare Beschlüsse.
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage XII beachten.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Faricimab	1. Jahr: 5 788,62 € - 8 682,93 €
	Folgejahre: 3 183,74 € - 6 271,01 €
Intravitreale Injektion	1. Jahr: 557,10 € - 1 788,30 €
	Folgejahre: 306,41 € - 1 291,55 €
Postoperative Behandlung	1. Jahr: 119,58 € - 250,29 €
	Folgejahre: 65,77 € - 180,77 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	nicht quantifizierbar[2]
Gesamt	1. Jahr: 6 465,30 € - 10 721,52 €
	Folgejahre: 3 555,92 € - 7 743,32 €
Ranibizumab	1. Jahr: 6 753,39 € - 11 577,24 €
	Folgejahre: 0 € - 11 577,24 €
Intravitreale Injektion	1. Jahr: 649,95 € - 2 384,40 €
	Folgejahre: 0 € - 2 384,40 €
Postoperative Behandlung	1. Jahr: 139,51 € - 333,72 €
	Folgejahre: 0 € - 333,72 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	nicht quantifizierbar[2]
Gesamt	1. Jahr: 7 542,85 € - 14 295,36 €
	Folgejahre: 0 € - 14 295,36 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2024)

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

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

<u>Erwachsene mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration (AMD)</u>

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

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Bitte beachten. Nutzenbewertungsverfahren Umfassende Beschlüsse. geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 2. Mai 2024 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 2. Mai 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Nutzenbewertungsverfahren umfasst mehrere Beschlüsse.
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.