

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Faricimab (Vabysmo[®])

Roche Pharma AG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 21.08.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen.....	5
1.1 Administrative Informationen	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	18
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	21
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	23

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Woche 24 und zu Woche 72 aus den Studien BALATON (VAV) und COMINO (ZVV)	13
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)	16
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	19
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)	20
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	21
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	22

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASK	Arzneistoffkatalognummer
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCVA	Bestkorrigierte Sehschärfe
CST	Zentrale Subfelddicke
DMÖ	Diabetisches Makulaödem
EMA	European Medicines Agency
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HRVV	Hemiretinaler Venenverschluss
KI	Konfidenzintervall
LS MW	Least Squares Mittelwert
n	Anzahl der Patienten mit Ereignis
N	Anzahl der Patienten
nAMD	neovaskuläre (feuchte) altersabhängige Makuladegeneration
NEI VFQ-25	National Eye Institute Visual Function Questionnaire 25 item version
n.i.	Nicht interpretierbar
PZN	Pharmazentralnummer
RR	Relatives Risiko
RVV	Retinaler Venenverschluss
SE	Standardfehler
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAV	Venenastverschluss
VEGF-A	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor A (Vascular endothelial growth factor A)
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
ZVV	Zentralvenenverschluss

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe meinen im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers).

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Roche Pharma AG
Anschrift:	Emil-Barell-Straße 1 D-79639 Grenzach-Wyhlen

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Roche Registration GmbH
Anschrift:	Emil-Barell-Straße 1 D-79639 Grenzach-Wyhlen

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Faricimab
Handelsname:	Vabysmo®
ATC-Code:	S01LA09
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	45234
Pharmazentralnummer (PZN)	17538376
ICD-10-GM-Code	H34.8, H34.9, H35.38, H35.39, H35.8, H35.9
Alpha-ID	1 I4346 H34.8 Augenastvenenthrombose 1 I4350 H34.8 Augenthrombose 1 I108231 H34.8 Gefäßverschluss eines Venenastes der Retina 1 I4347 H34.8 Netzhautthrombose 1 I4343 H34.8 Netzhautvenenastgefäßverschluss 1 I4352 H34.8 Netzhautvenenthrombose 1 I77440 H34.8 Obstruktion einer Retinavene 1 I79909 H34.8 Ophthalmische Thrombose 1 I4354 H34.8 Partieller venöser Gefäßverschluss der Netzhaut 1 I108792 H34.8 Partieller venöser Gefäßverschluss der Retina 1 I85437 H34.8 Partieller venöser retinaler Gefäßverschluss 1 I85345 H34.8 Retinaler Venenastverschluss

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1 I4348 H34.8 Retinathrombose
1 I108783 H34.8 Retinavenenthrombose
1 I108797 H34.8 Venenastverschluss der Retina
1 I4351 H34.8 Venenstauung der Retina
1 I93043 H34.8 Venöse Stauung der Retina
1 I4349 H34.8 Venöse Thrombose des Auges
1 I4353 H34.8 Venöser Gefäßverschluss der Netzhaut im Anfangsstadium
1 I108228 H34.8 Venöser Gefäßverschluss der Retina im Anfangsstadium
1 I4344 H34.8 411527 Zentraler venöser Gefäßverschluss der Netzhaut
1 I108229 H34.8 411527 Zentraler venöser Gefäßverschluss der Retina
1 I85438 H34.8 411527 Zentraler venöser retinaler Gefäßverschluss
1 I4345 H34.8 Zentralvenenthrombose des Auges
1 I28261 H34.9 Netzhautgefäßverschluss
1 I28259 H34.9 Retinagefäßverschluss
1 I10546 H35.8 Makulaödem
1 I20485 H35.8 Netzhautödem
1 I20484 H35.8 Retinaödem
1 I24834 H35.9 Makulaleiden
1 I23774 H35.9 Netzhautaffektion
1 I11118 H35.9 Netzhauterkrankung
1 I75747 H35.9 Netzhautkrankheit
1 I23775 H35.9 Netzhautleiden
1 I23776 H35.9 Netzhautveränderung
1 I108776 H35.9 Retinaaffektion
1 I108777 H35.9 Retinaerkrankung
1 I75776 H35.9 Retinakrankheit
1 I108780 H35.9 Retinaleiden
1 I80348 H35.9 Retinaschädigung
1 I108219 H35.9 Retinaveränderung

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Faricimab wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenverschlusses (RVV) (Venenastverschluss [VAV] oder Zentralvenenverschluss [ZVV])	26.07.2024	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Faricimab wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ)	15.09.2022
Faricimab wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration (nAMD)	15.09.2022

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	<u>Patientenpopulation a:</u> Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines VAV	Ranibizumab oder <u>Aflibercept</u>
A	<u>Patientenpopulation b:</u> Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines ZVV	Ranibizumab oder <u>Aflibercept</u>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) wurde vom G-BA in der Beratung am 29. Juni 2023 mitgeteilt. Roche zieht für die Nutzenbewertung Aflibercept als ZVT heran.

Der G-BA verwies in der Beratung darauf, dass für die Gabe von Aflibercept die aktuelle Fachinformation zu beachten sei. Diese sieht nach Initialinjektion eine monatliche Behandlung vor, bis der maximale Visus erreicht ist und/oder keine Anzeichen von Krankheitsaktivität mehr vorliegen. Drei oder mehr aufeinanderfolgende monatliche Injektionen können notwendig sein. Dieses Therapieschema wurde mit der Zulassung durch die European Medicines Agency (EMA) festgelegt, unterscheidet sich jedoch von den Zulassungsstudien, die sechs monatliche Injektionen bis Woche 20 untersuchten. Entsprechend wurde der Kontrollarm der Faricimab-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studien BALATON (VAV) und COMINO (ZVV) mit sechs monatlichen Aflibercept-Injektionen bis Woche 20 aufgesetzt. Diese Dosierung ist erwiesen wirksam und gemäß Fachinformation zulässig. Die EMA hat dieses Vorgehen in der Beratung zu Faricimab (RVV) für beide Studienarme befürwortet, da dies eine suboptimale Behandlung verhindere, v.a. für Patienten mit höchstem Therapiebedarf.

Gemäß G-BA ist im Dossier darzustellen, ob dieses Therapieschema für einen Großteil der Patienten angezeigt war. In BALATON und COMINO hatten mehr als 80 % der Patienten eine Visusverbesserung von ≥ 15 Buchstaben bereits nach drei Injektionen und keinen zusätzlichen Nutzen aus weiteren monatlichen Gaben. Damit ist Aflibercept als ZVT in BALATON und COMINO gemäß G-BA nicht sachgemäß umgesetzt. Die Evidenz ist somit nicht zur Ableitung des Zusatznutzens geeignet. Dennoch sieht Roche einen hohen Stellenwert in den Daten und stellt diese im Dossier dar.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die identifizierten Studien BALATON (VAV) und COMINO (ZVV) sind doppelt-maskierte, multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte Parallelgruppenstudien der Phase III. Das Design beider Studien war auf Nicht-Unterlegenheit ausgelegt.

Aufgrund eines von der Fachinformation abweichenden Therapieschemas für Faricimab und Aflibercept und somit einer gemäß G-BA nicht adäquaten Umsetzung der ZVT sind die Studien formal nicht geeignet, einen Zusatznutzen nachzuweisen. Da es sich jedoch um die bestverfügbare Evidenz handelt, werden die Ergebnisse dargestellt:

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Woche 24 und zu Woche 72 aus den Studien BALATON (VAV) und COMINO (ZVV)

Dimension Endpunkt	BALATON			COMINO		
	Woche 24 Teil 1		Woche 72 Teil 2	Woche 24 Teil 1		Woche 72 Teil 2
	Faricimab [N = 276] vs. Aflibercept [N = 277]		Faricimab [N = 544]	Faricimab [N = 366] vs. Aflibercept [N = 363]		Faricimab [N = 711]
	<i>LS-MW- Differenz (SE) [95 %-KI] bzw. RR [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert</i>	<i>LS-MW (SE) bzw. n/N (%)</i>	<i>LS-MW- Differenz (SE) [95 %-KI] bzw. RR [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert</i>	<i>LS-MW (SE) bzw. n/N (%)</i>
Morbidität^a bzw. c						
BCVA						
Veränderung zu Baseline	-0,57 (0,84) [-2,23; 1,09]	0,1752	18,46 (0,45)	-0,44 (1,04) [-2,49; 1,60]	0,4984	17,19 (0,61)
Gewinn ≥10Buchstaben	1,00 [0,91; 1,09]	0,9047	403 (81,3)	0,97 [0,90; 1,06]	0,4951	480 (72,5)
Vermeidung Verlust ≥10 Buchstaben	n.i.	n.i.	490 (98,8)	n.i.	n.i.	629 (95,0)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dimension Endpunkt	BALATON			COMINO		
	Woche 24 Teil 1		Woche 72 Teil 2	Woche 24 Teil 1		Woche 72 Teil 2
	Faricimab [N = 276] vs. Aflibercept [N = 277]		Faricimab [N = 544]	Faricimab [N = 366] vs. Aflibercept [N = 363]		Faricimab [N = 711]
	<i>LS-MW- Differenz (SE) [95 %-KI] bzw. RR [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert</i>	<i>LS-MW (SE) bzw. n/N (%)</i>	<i>LS-MW- Differenz (SE) [95 %-KI] bzw. RR [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert</i>	<i>LS-MW (SE) bzw. n/N (%)</i>
CST						
Veränderung zu Baseline	-7,03 (3,57) [-14,05; -0,01]	0,1714	-309,28 (1,69)	-12,84 (7,04) [-26,66; 0,97]	0,0790	-464,19 (2,38)
Abwesenheit Makulaödem ($< 325 \mu\text{m}$)	n.i.	n.i.	474 (95,6)	n.i.	n.i.	616 (93,2)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität^a bzw. c						
NEI VFQ-25 Composite Score ≥ 15	1,06 [0,70; 1,61]	0,8169	99/470 (21,1)	1,00 [0,76; 1,33]	0,8566	174/631 (27,6)
Verträglichkeit^b bzw. d						
Patienten mit UE	0,97 [0,81; 1,16]	0,7374	343 (63,9)	0,86 [0,75; 0,99]	0,0378	486 (69,3)
Patienten mit moderaten UE	0,80 [0,51; 1,27]	0,3405	121 (22,5)	0,89 [0,63; 1,25]	0,4945	199 (28,4)
Patienten mit schweren UE	0,57 [0,24; 1,33]	0,1924	38 (7,1)	0,75 [0,42; 1,34]	0,3335	66 (9,4)
Patienten mit SUE	0,70 [0,34; 1,44]	0,3330	59 (11,0)	0,96 [0,60; 1,53]	0,8599	107 (15,3)
Patienten mit UE, die zum Behandlungs- abbruch führten	0,99 [0,06; 15,79]	0,9959	5 (0,9)	0,99 [0,20; 4,87]	0,9892	14 (2,0)
Patienten mit UE mit Todesfolge	NE	NE	3 (0,6)	0,49 [0,05; 5,43]	0,5646	5 (0,7)
Behandlungsintervall^c						
Patienten mit Intervallen ≥ 12 Wochen in Teil 2 der Studie	Anteil [% , min-max]: 60,0 – 74,7 ^e			Anteil [% , min-max]: 46,5 – 71,1 ^e		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dimension Endpunkt	BALATON			COMINO		
	Woche 24 Teil 1		Woche 72 Teil 2	Woche 24 Teil 1		Woche 72 Teil 2
	Faricimab [N = 276] vs. Aflibercept [N = 277]		Faricimab [N = 544]	Faricimab [N = 366] vs. Aflibercept [N = 363]		Faricimab [N = 711]
	<i>LS-MW- Differenz (SE) [95 %-KI] bzw. RR [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert</i>	<i>LS-MW (SE) bzw. n/N (%)</i>	<i>LS-MW- Differenz (SE) [95 %-KI] bzw. RR [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert</i>	<i>LS-MW (SE) bzw. n/N (%)</i>
a: FAS-Population (Teil 1 der jeweiligen Studie)						
b: Safety-Evaluable-Population (Teil 1 der jeweiligen Studie)						
c: FAS2-Population (Patienten, die Teil 2 der jeweiligen Studie erreichten)						
d: Safety2-Evaluable-Population (Patienten, die Teil 2 der jeweiligen Studie erreichten)						
e: zwischen Woche 28 und Woche 68						
Abkürzungen: BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe; CST = Zentrale Subfelddicke; KI = Konfidenzintervall; LS MW = Least Squares Mittelwert; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; NE = nicht bewertbar (not evaluable; Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar); NEI VFQ-25 = National Eye Institute Visual Function Questionnaire 25 item version; n.i. = nicht interpretierbar; RR = Relatives Risiko; SE = Standardfehler; SUE = Schwerwiegendes UE; UE = Unerwünschtes Ereignis						

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	<u>Patientenpopulation a:</u> Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines VAV	Nein
A	<u>Patientenpopulation b:</u> Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines ZVV	Nein

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Angabe „ja“ oder „nein“.

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Sowohl in BALATON als auch in COMINO führte Faricimab zu einer klinisch relevanten Steigerung der bestkorrigierten Sehschärfe auf ein vergleichbar hohes Niveau wie Aflibercept. Bei der Gabe von sechs monatlichen Injektionen Aflibercept handelt es sich in Relation zu der zugrundeliegenden Fachinformation um eine vergleichsweise hohe Dosierung des Wirkstoffs. Diese wurde im Zuge der Erstellung der Studienprotokolle von BALATON und COMINO von der EMA befürwortet, um besonders bei Patienten mit dem höchsten Behandlungsbedarf eine suboptimale Behandlung zu verhindern. Entsprechend wurde Faricimab mit einem hochwirksamen Komparator verglichen - und zeigte hierbei vergleichbare Ergebnisse. Bei nahezu allen Patienten wurde eine Verschlechterung der Sehschärfe vermieden und über drei Viertel der Patienten profitierten von einer Verbesserung der Sehschärfe. Die zentrale Subfelddicke wurde durch Faricimab und Aflibercept vergleichbar schnell und in klinisch bedeutsamem Ausmaß reduziert. Diese Verbesserung zeigte sich durchgängig bis zu Woche 24. Zu diesem Zeitpunkt wurde bei nahezu allen Patienten die Abwesenheit eines Makulaödems festgestellt. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität war unter Faricimab und Aflibercept zu Woche 24 auf vergleichbar verbessertem Niveau. Sowohl in den Endpunkten der generellen als

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

auch der spezifischen Verträglichkeit zeigten sich keine Unterschiede zwischen Faricimab und Aflibercept. Das gute Sicherheitsprofil von Faricimab bestätigte sich auch im vorliegenden neuen Anwendungsgebiet. Es traten keine neuen Sicherheitssignale auf.

Zu Woche 72 blieben sowohl in BALATON als auch in COMINO die Effekte in der Wirksamkeit und gesundheitsbezogenen Lebensqualität weiterhin aufrechterhalten. Das Verträglichkeitsprofil von Faricimab war im Vergleich zu Woche 24 ebenfalls unverändert. Für die Therapie mit Faricimab waren auch im vorliegenden Anwendungsgebiet verlängerte und flexibilisierte Dosierungsintervalle möglich: so kam bei mehr als 45 % der Patienten im Studienverlauf ein Dosierungsintervall zur Anwendung, das 12 Wochen und mehr betrug.

Der Wert von Faricimab besteht für beide Teilpopulationen (VAV und ZVV) aus

- einer hohen Wirksamkeit und einer guten Lebensqualität, die vergleichbar mit dem sehr guten Niveau bereits etablierter VEGF-Antagonisten sind,
- einem guten Sicherheitsprofil ohne neue Sicherheitssignale
- und der Möglichkeit für mehr als 45 % der Patienten, im Studienverlauf eine Intervallverlängerung auf 12 Wochen oder länger zu erreichen. Die Verlängerung der Therapieintervalle kann die Therapieadhärenz erleichtern und damit die Sehfähigkeit langfristig sicherstellen.

Aus formalen Gründen lässt sich kein Zusatznutzen ableiten.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Das Makulaödem stellt die wichtigste Komplikation eines RVV dar. Der RVV ist die zweithäufigste Gefäßerkrankung der Netzhaut und kann in einer retinalen Seitenvene (VAV) oder der zentralen Netzhautvene (ZVV) auftreten. Generell erhöhen jegliche Faktoren, die zu einem verminderten venösen Abfluss führen oder das venöse Gefäßsystem schädigen, das Risiko für einen RVV. Patienten mit Makulaödem infolge eines RVV erleben als Hauptsymptom einen schmerzlosen Sehverlust, der sich in der Regel im Laufe von Stunden bis Tagen entwickelt.

Die Spontan-Prognose, der Verlauf und die Komplikationsrate sind stark davon abhängig, ob die Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines VAV oder infolge eines ZVV auftritt. Ein VAV kommt etwa 5-mal so häufig vor, wie ein ZVV. Der VAV wirkt sich nur auf den Teil der Netzhaut aus, dessen Durchblutung durch die betroffene Vene abgeführt wird, während der ZVV das gesamte Venensystem der Netzhaut betrifft. In der Literatur wird zudem eine weitere Untergruppe des RVV beschrieben: Der hemiretinale Venenverschluss (HRVV). Er betrifft etwa die Hälfte der Netzhaut und wird aufgrund der Ähnlichkeit hinsichtlich des klinischen Bildes, der Pathogenese und der Komplikationen als Untergruppe des ZVV angesehen.

Um strukturelle Veränderungen der Netzhaut und der Gliazellen sowie eine irreversible Schädigung des Sehvermögens zu vermeiden, ist eine frühzeitige und effektive Behandlung des Makulaödems infolge eines RVV essenziell.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Aktuell existiert keine Therapie, um die Durchblutung nach einem RVV direkt zu verbessern. Stattdessen konzentriert sich die Behandlung darauf, die Komplikationen des RVV zu minimieren, um die Einschränkungen des Sehvermögens durch Makulaödem und

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Neovaskularisation zu verringern. Durch RVV ausgelöste Makulaödeme werden heute standardmäßig mit einem VEGF-Inhibitor behandelt. Da diese Therapie VEGF direkt hemmt und somit auf die zugrundeliegende Pathogenese von Makulaödem bei RVV abzielt, ist sie hoch wirksam und stellt einen erheblichen Fortschritt im Anwendungsgebiet dar.

Notwendige häufige Injektionen mit vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor A (Vascular endothelial growth factor A, VEGF-A)-Inhibitoren können mit einer unzureichenden Therapieadhärenz verbunden sein. Dies führt tendenziell zu schlechteren therapeutischen Ergebnissen. Gründe dafür können Zeitmangel oder Abneigung gegen die Injektionen sein. Langwierige Behandlungspläne stellen nicht nur eine hohe Belastung für Patienten und Angehörige dar, sondern auch für das medizinische Fachpersonal und das Gesundheitssystem.

Somit besteht ein hoher Bedarf an länger wirkenden Therapien mit der Möglichkeit zur Verlängerung des erforderlichen Behandlungsintervalls, um die Häufigkeit der Injektionen und damit die Belastung der Patienten durch die Behandlung zu reduzieren. Länger wirksame Therapien bieten die Möglichkeit, die Patienten so zu entlasten, dass eine hohe Therapieadhärenz erreicht werden kann. Auch die Möglichkeit zur Flexibilisierung des Therapieregimes kann sich auf die Therapieadhärenz förderlich auswirken.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Faricimab wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenverschlusses (RVV) (Venenastverschluss [VAV] oder Zentralvenenverschluss [ZVV])	43.325 – 59.876
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Patienten mit VAV	Erwachsene Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenverschlusses (VAV)	Nicht belegt	43.325 – 59.876
A	Patienten mit ZVV	Erwachsene Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenverschlusses (ZVV)	Nicht belegt	
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Faricimab wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenverschlusses (RVV) (Venenastverschluss [VAV] oder Zentralvenenverschluss [ZVV]) ^b	1. Jahr 6.132,06 €–13.628,88 € Folgejahre 3.066,03 €–13.628,88 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Bei der Berechnung und Darstellung der Therapiekosten wurde nicht zwischen den Teilpopulationen VAV und ZVV unterschieden, da in der Fachinformation keine Unterschiede bei Dosierung und Art der Anwendung für VAV und ZVV beschrieben sind.		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Patienten mit RVV	Aflibercept ^b	Erwachsene Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines RVV	1. Jahr 6.899,76 €–15.164,28 € Folgejahre 4.599,84 €–15.164,28 €
A	Patienten mit RVV	Ranibizumab ^b	Erwachsene Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines RVV	1. Jahr 6.465,30 €–14.295,36 € Folgejahre 4.310,20 €–14.295,36 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Bei der Berechnung und Darstellung der Therapiekosten wurde nicht zwischen den Teilpopulationen VAV und ZVV unterschieden, da in den Fachinformationen keine Unterschiede bei Dosierung und Art der Anwendung für VAV und ZVV beschrieben sind.</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Dosierung und Art der Anwendung

Faricimab muss von einem qualifizierten Arzt mit Erfahrung in der Durchführung intravitrealer Injektionen appliziert werden. Jede Durchstechflasche ist nur für die Therapie eines einzigen Auges zu verwenden.

Die empfohlene Dosis beträgt 6 mg (0,05 ml Lösung), angewendet als intravitreale Injektion alle 4 Wochen (monatlich); 3 oder mehr aufeinanderfolgende monatliche Injektionen können erforderlich sein.

Anschließend wird die Behandlung abhängig von der Krankheitsaktivität („Treat and Extend“) individuell angepasst. Basierend auf der ärztlichen Beurteilung der anatomischen und/oder visuellen Befunde des Patienten kann das Dosierungsintervall in Schritten von bis zu 4 Wochen verlängert werden. Wenn sich die anatomischen und/oder visuellen Befunde ändern, ist das Therapieintervall entsprechend anzupassen. Eine Intervallverkürzung ist vorzunehmen, wenn sich anatomische und/oder visuelle Befunde verschlechtern (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Therapieintervalle mit weniger als 4 Wochen und mehr als 4 Monaten zwischen den Injektionen wurden nicht untersucht. Die Kontrolle zwischen den Injektionen ist abhängig vom Zustand des Patienten und nach Ermessen des Arztes zu planen. Es besteht keine Notwendigkeit einer monatlichen Kontrolle zwischen den Injektionen.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen liegen vor für Rückverfolgbarkeit, durch die intravitreale Injektion bedingte Reaktionen, Erhöhung des intraokularen Drucks, systemische Wirkungen, Immunogenität, beidseitige Behandlung, gleichzeitige Anwendung anderer Anti-VEGF-Arzneimittel, Aussetzen der Behandlung, Einriss des retinalen Pigmentepithels, Populationen mit begrenzten Daten sowie für Natriumgehalt.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Basierend auf der Biotransformation und Elimination von Faricimab sind keine Wechselwirkungen zu erwarten. Faricimab ist jedoch nicht gleichzeitig mit anderen systemischen oder okularen Anti-VEGF-Arzneimitteln zu verabreichen.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Therapie und nach der letzten intravitrealen Injektion von Faricimab für mindestens 3 Monate eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Zur Anwendung bei Schwangeren liegen keine oder nur begrenzte Daten vor. Die systemische Exposition nach okularer Anwendung ist gering, jedoch muss Faricimab aufgrund des Wirkmechanismus (VEGF-Hemmung) als potentiell teratogen und embryo-/fetotoxisch eingeschätzt werden.

Faricimab darf in der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der potenzielle Nutzen überwiegt das potenzielle Risiko für den Fetus.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Faricimab in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das gestillte Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Vabysmo darf in der Stillzeit nicht angewendet werden. Es ist zu entscheiden, ob das Stillen oder die Therapie mit Faricimab abzubrechen ist bzw. auf die Therapie mit Faricimab verzichtet werden soll. Dabei ist der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

In einer 6-monatigen Studie mit Faricimab an Cynomolgus-Affen wurden keine Auswirkungen auf die Reproduktionsorgane oder die Fertilität beobachtet.