

Faricimab (Visusbeeinträchtigung infolge eines Makulaödems bei retinalem Venenschluss)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V



DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A24-85

Version: 1.0

Stand: 20.11.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1885

DOI: 10.60584/A24-85

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Faricimab (Visusbeeinträchtigung infolge eines Makulaödems bei retinalem Venenverschluss) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

27.08.2024

Interne Projektnummer

A24-85

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A24-85>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Faricimab (Visusbeeinträchtigung infolge eines Makulaödems bei retinalem Venenverschluss); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-85>.

Schlagwörter

Faricimab, Retinaler Venenverschluß, Makulaödem, Nutzenbewertung

Keywords

Faricimab, Retinal Vein Occlusion, Macular Edema, Benefit Assessment

Medizinisch-fachliche Beratung

- Daniela Claessens, Augenheilkunde Lindenthal

Das IQWiG dankt der medizinisch-fachlichen Beraterin für ihren Beitrag zur Dossierbewertung. Die Beraterin war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Sarah Hardebeck
- Sebastian Meller
- Anna-Katharina Barnert
- Tobias Effertz
- Moritz Felsch
- Tatjana Hermanns
- Michaela Florina Kerekes
- Daniela Preukschat
- Dominik Schierbaum

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 3
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Faricimab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet: Faricimab wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenverschlusses (Venenastverschluss [VAV] oder Zentralvenenverschluss [ZVV]).

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Faricimab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 27.08.2024 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung einer externen Sachverständigen (einer Beraterin zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung einer externen Sachverständigen (einer medizinisch-fachlichen Beraterin) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Claessens, Daniela	ja	ja	ja	nein	nein	ja	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.8
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.9
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.12
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.13
I 6 Literatur	I.14
I Anhang A Suchstrategien.....	I.15
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.16

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Faricimab.....	I.5
Tabelle 3: Faricimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.7
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Faricimab.....	I.8
Tabelle 5: Faricimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.13

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BCVA	bestkorrigierte Sehschärfe
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RVV	retinaler Venenverschluss
SGB	Sozialgesetzbuch
VAV	Venenastverschluss
ZVV	Zentralvenenverschluss

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Faricimab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 27.08.2024 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Faricimab im Vergleich mit Ranibizumab oder Aflibercept als zweckmäßige Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenverschlusses (RVV) (Venenastverschluss [VAV] oder Zentralvenenverschluss [ZVV]).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Faricimab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines VAV	Ranibizumab oder Aflibercept
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines ZVV ^b	Ranibizumab oder Aflibercept
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU gemäß der Einschlusskriterien in Modul 4 Abschnitt 4.2.2 fett markiert.</p> <p>b. Patientinnen und Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines HVV werden der Patientenpopulation 2 zugeordnet.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HVV: hemiretinale Venenverschluss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VAV: Venenastverschluss; ZVV: Zentralvenenverschluss</p>		

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

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

Ergebnisse

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung keine relevante Studie identifiziert, die einen Vergleich von Faricimab gegenüber Aflibercept ermöglicht. Der pU stellt in seinem Dossier jedoch ergänzend die Ergebnisse der Studien BALATON und COMINO dar.

Bei den Studien BALATON und COMINO handelt es sich um doppelblinde, multizentrische abgeschlossene RCTs zum Vergleich von Faricimab und Aflibercept. In die Studie BALATON wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines VAV und in die Studie COMINO infolge eines ZVV oder eines hemiretinalen Venenverschlusses eingeschlossen.

In beiden Studien erhielten die Patientinnen und Patienten bis einschließlich Woche 20 in monatlichen Intervallen eine intravitreale Injektion mit Faricimab oder Aflibercept (insgesamt 6 Injektionen). Gemäß den Vorgaben der Fachinformationen soll eine Behandlung mit Faricimab oder Aflibercept zunächst alle 4 Wochen erfolgen. Dabei können 3 oder mehr aufeinanderfolgende monatliche Injektionen erforderlich sein. Anschließend soll die Behandlung in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität individuell entsprechend einem Treat-and-Extend-Dosierungsschemas angepasst werden. Eine individuelle Anpassung des Dosierungsschemas war in den Studien BALATON und COMINO jedoch lediglich in der zweiten Studiehälfte ab Woche 24 möglich, in der jedoch alle Patientinnen und Patienten Faricimab und Scheininjektionen erhielten. Entsprechend liegen keine vergleichenden Daten für ein Treat-and-Extend-Dosierungsschema vor.

Anhand der Daten zur bestkorrigierten Sehschärfe sowie zur zentralen Sehfelddicke ist zu erkennen, dass bei einem großen Anteil der Patientinnen und Patienten in den Studien BALATON und COMINO bereits nach 8 bis 12 Wochen eine Stabilisierung erfolgte. Demnach ist ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten – trotz stabilen Befundes – mit einem unveränderten Behandlungsschema weiterbehandelt worden. Dies entspricht nicht den Vorgaben der Fachinformation.

Die Studien BALATON und COMINO eignen sich somit in Übereinstimmung mit der Einschätzung des pU nicht für die Nutzenbewertung.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Faricimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines VAV	Ranibizumab oder Aflibercept	Zusatznutzen nicht belegt
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines ZVV ^b	Ranibizumab oder Aflibercept	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU gemäß der Einschlusskriterien in Modul 4 Abschnitt 4.2.2 **fett** markiert.

b. Patientinnen und Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines HVV werden der Patientenpopulation 2 zugeordnet.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HVV: hemiretinale Venenverschluss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VAV: Venenastverschluss; ZVV: Zentralvenenverschluss

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Faricimab im Vergleich mit Ranibizumab oder Aflibercept als zweckmäßige Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenverschlusses (RVV) (Venenastverschluss [VAV] oder Zentralvenenverschluss [ZVV]).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Faricimab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines VAV	Ranibizumab oder Aflibercept
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines ZVV ^b	Ranibizumab oder Aflibercept
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU gemäß der Einschlusskriterien in Modul 4 Abschnitt 4.2.2 fett markiert.</p> <p>b. Patientinnen und Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines HVV werden der Patientenpopulation 2 zugeordnet.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HVV: hemiretinaler Venenverschluss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VAV: Venenastverschluss; ZVV: Zentralvenenverschluss</p>		

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

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht nicht den Einschlusskriterien des pU, der keine Mindestdauer festlegt. Diese Abweichung hat keine Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung, da unabhängig von der Studiendauer für keine der vom G-BA benannten Fragestellungen geeignete Daten zum Vergleich von Faricimab und Aflibercept vorliegen (siehe Kapitel I 3). Die Bewertung erfolgt nachfolgend gemeinsam für beide vom G-BA benannten Fragestellungen.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Faricimab (Stand zum 01.07.2024)
- bibliografische Recherche zu Faricimab (letzte Suche am 01.07.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Faricimab (letzte Suche am 01.07.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Faricimab (letzte Suche am 01.07.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Faricimab (letzte Suche am 10.09.2024), Suchstrategien siehe I Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung keine relevante Studie identifiziert, die einen Vergleich von Faricimab gegenüber Aflibercept ermöglicht. Der pU stellt für beide vorliegenden Fragestellungen jedoch ergänzend die Ergebnisse der Studien BALATON [2] und COMINO [2] dar. Der pU begründet den Ausschluss beider Studien mit einem von den Vorgaben der Fachinformationen abweichenden Behandlungsschema für Faricimab und Aflibercept.

Das Vorgehen des pU ist sachgerecht. Dies wird im Folgenden erläutert.

Studien BALATON und COMINO

Die Studien BALATON und COMINO weisen ein identisches Studiendesign auf und werden nachfolgend – wenn nicht anders angegeben – gemeinsam beschrieben. Bei den Studien BALATON und COMINO handelt es sich um doppelblinde, multizentrische abgeschlossene RCTs zum Vergleich von Faricimab und Aflibercept. In die Studie BALATON wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines VAV und in die Studie COMINO infolge eines ZVV oder eines hemiretinalen Venenverschlusses eingeschlossen.

In der Studie BALATON wurden insgesamt 553 Patientinnen und Patienten in einem Verhältnis 1:1 zufällig einer Behandlung mit Faricimab (N = 276) oder Aflibercept (N = 277) zugeteilt. In der Studie COMINO wurden insgesamt 729 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 auf die Arme Faricimab (N = 366) oder Aflibercept (N = 363) randomisiert.

Beide Studien waren jeweils in zwei Behandlungsphasen unterteilt. In der ersten Behandlungsphase erhielten die Patientinnen und Patienten bis einschließlich Woche 20 in monatlichen Intervallen eine intravitreale Injektion mit 6 mg Faricimab oder 2 mg Aflibercept

(insgesamt 6 Injektionen). Die primäre Analyse der Behandlungsphase 1 erfolgte zu Woche 24. Anschließend folgte eine nicht aktiv kontrollierte Behandlungsphase 2, in der alle Patientinnen und Patienten bis Woche 68 6 mg Faricimab und – zur Verblindung der Behandlungsintervalle – Scheininjektionen in unterschiedlichen patientenindividuellen Intervallen erhielten. Die finale Studiervisite erfolgte zu Woche 72.

In beiden Studien war der primäre Endpunkt die Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) zu Woche 24. Weitere Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Fehlende Berücksichtigung einer individuellen Therapieanpassung gemäß Fachinformationen

Gemäß den Vorgaben der Fachinformation soll eine Behandlung mit Faricimab zunächst alle 4 Wochen erfolgen [3]. Dabei können 3 oder mehr aufeinanderfolgende monatliche Injektionen erforderlich sein. Anschließend soll die Behandlung in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität individuell entsprechend einem Treat-and-Extend-Dosierungsschema angepasst werden. Basierend auf der ärztlichen Beurteilung der anatomischen und / oder visuellen Befunde der Patientin oder des Patienten kann das Dosierungsintervall in Schritten von bis zu 4 Wochen verlängert werden.

Die Behandlung mit Aflibercept soll gemäß den Vorgaben der Fachinformation nach der Initialinjektion monatlich fortgeführt werden bis der maximale Visus erreicht ist und / oder keine Anzeichen von Krankheitsaktivität mehr zu erkennen sind [4]. 3 oder mehr aufeinanderfolgende monatliche Injektionen können notwendig sein. Unter Aufrechterhaltung des funktionalen und / oder morphologischen Befundes kann das Behandlungsintervall, analog zu Faricimab, entsprechend einem Treat-and-Extend-Dosierungsschema schrittweise verlängert werden.

Aus den Vorgaben der oben genannten Fachinformationen ergibt sich, dass nach 3 initialen Injektionen mit Faricimab bzw. Aflibercept die Behandlung in Abhängigkeit der Krankheitsaktivität individuell angepasst werden kann. Die gemeinsame Stellungnahme des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands e. V., der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und der Retinologischen Gesellschaft e. V. zur intravitrealen Therapie des visusmindernden Makulaödems bei retinalem Venenverschluss [5] empfiehlt nach 3 monatlichen Injektionen zunächst das Ansprechen zu kontrollieren und bei weiterem Behandlungsbedarf mit einer erneuten Gabe von 3 monatlichen Injektionen fortzufahren. Eine individuelle Flexibilisierung des Behandlungsregimes wird ab dem 7. Behandlungsmonat empfohlen. Die Flexibilisierung des Behandlungsregimes wurde in den Studien BALATON und COMINO ausschließlich in der zweiten, nicht mehr vergleichend angelegten Studienphase,

durchgeführt. Somit liegt keine Evidenz zum Vergleich von Faricimab und Aflibercept unter Berücksichtigung eines Treat-and-Extend-Dosierungsschemas vor.

Aus dem European Public Assessment Report geht hervor, dass auch die European Medicines Agency im Rahmen der Beratung ein Treat-and-Extend-Dosierungsschema in beiden Armen empfohlen hatte, dieser Empfehlung seitens des pU aber nicht gefolgt wurde [6].

In der Studie BALATON lag der Anteil der Patientinnen und Patienten, deren Visus sich bei der Analyse des BCVA zu Woche 24 um ≥ 15 Buchstaben verbessert hat bei 53 % im Faricimab-Arm und 55 % im Aflibercept-Arm. In der Studie COMINO erreichten 54 % unter Faricimab und 55 % unter Aflibercept eine Visusverbesserung um ≥ 15 Buchstaben zu Woche 24. Circa 50 % (Studie BALATON), bzw. 53 % (Studie COMINO) der Patientinnen und Patienten erreichten diese Verbesserung dabei bereits zu Woche 12. In beiden Studien betrug die durchschnittliche Visusverbesserung aller Patientinnen und Patienten 17 Buchstaben zu Woche 24 und es bildet sich ein Plateau zwischen Woche 8 bis 12. Die Analysen zur durchschnittlichen zentralen Subfelddicke zeigen darüber hinaus ebenfalls in beiden Studien ein Plateau nach circa 8 bis 12 Wochen Behandlung. Somit ist davon auszugehen, dass in den Studien BALATON und COMINO bei einem großen Anteil der Patientinnen und Patienten bereits nach 8 bis 12 Wochen eine Stabilisierung der Erkrankung eingetreten ist und eine individuelle Flexibilisierung des Behandlungsschemas hätte erfolgen können.

Demnach ist ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten – trotz stabilen Befundes – mit einem unveränderten Behandlungsschema weiterbehandelt worden. Dies entspricht nicht den Vorgaben der Fachinformation.

Die Studien BALATON und COMINO eignen sich somit in Übereinstimmung mit der Einschätzung des pU nicht für die Nutzenbewertung.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Faricimab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines RVV liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für beide Fragestellungen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Faricimab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Faricimab.

Tabelle 5: Faricimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines VAV	Ranibizumab oder Aflibercept	Zusatznutzen nicht belegt
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines ZVV ^b	Ranibizumab oder Aflibercept	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU gemäß der Einschlusskriterien in Modul 4 Abschnitt 4.2.2 fett markiert.</p> <p>b. Patientinnen und Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines HVV werden der Patientenpopulation 2 zugeordnet.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HVV: hemiretinale Venenverschluss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VAV: Venenastverschluss; ZVV: Zentralvenenverschluss</p>			

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Tadayoni R, Paris LP, Danzig CJ et al. Efficacy and Safety of Faricimab for Macular Edema due to Retinal Vein Occlusion: 24-Week Results from the BALATON and COMINO Trials. *Ophthalmology* 2024. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2024.01.029>.
3. Roche. Vabysmo 120 mg/ml Injektionslösung [online]. 2024 [Zugriff: 22.08.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
4. Bayer. Eylea 40 mg/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche [online]. 2023 [Zugriff: 22.08.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
5. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands. Stellungnahme von BVA, DOG und RG zur intravitrealen Therapie des visusmindernden Makulaödems bei retinalem Venenverschluss. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 2018; 235(10): 1165-1177. <https://doi.org/10.1055/a-0731-8952>.
6. European Medicines Agency. Vabysmo: CHMP extension of indication variation assessment report [online]. 2024 [Zugriff: 04.09.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/vabysmo-h-c-5642-ii-0005-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

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

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

Suchstrategie
faricimab OR RG-7716 OR RO-6867461

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

Suchstrategie
faricimab* OR RG-7716 OR RG7716 OR (RG 7716) OR RO-6867461 OR RO6867461 OR (RO 6867461)

3. *Clinical Trials Information System (CTIS)*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search (Contain any of these terms)

Suchstrategie
Faricimab, RG-7716, RG7716, (RG 7716), RO-6867461, RO6867461, (RO 6867461)

I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Dosierung und Art der Anwendung

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 abubrechen 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.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.8
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.10
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.10
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.11
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...	II.12
II 2.1 Behandlungsdauer	II.12
II 2.2 Verbrauch.....	II.13
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.13
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.13
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.14
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.15
II 2.7 Versorgungsanteile	II.16
II 3 Literatur.....	II.17

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.11
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.15

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HVV	hemiretinale Venenverschluss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IVT	intravitreal
logMAR	Logarithm of the minimum Angle of Resolution
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RVV	retinale Venenverschluss
VAV	Venenastverschluss
VEGF	Vascular endothelial Growth Factor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)
ZVV	Zentralvenenverschluss

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung der Visusbeeinträchtigung infolge eines Makulaödems bei retinalem Venenverschluss (RVV) nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Faricimab. [1]. Demnach wird Faricimab im neu zugelassenen Anwendungsgebiet zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines RVV (Venenastverschluss [VAV] oder Zentralvenenverschluss [ZVV]) angewendet.

Die Zielpopulation unterteilt sich dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zufolge in 2 Patientenpopulationen:

- Erwachsene mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines VAV (Fragestellung 1)
- Erwachsene mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines ZVV (Fragestellung 2)

Der G-BA führt aus, dass Patientinnen und Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines hemiretinalen Venenverschlusses (HVV) der Fragestellung 2 zugeordnet werden.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU führt aus, dass die Gesamtdauer einer Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet, die regelhaft aus kontinuierlich erfolgenden intravitrealen (IVT) Injektionen von Vascular-Endothelial-Growth-Factor(VEGF)-Inhibitoren besteht, nicht absehbar sei. Dies hänge vor allem mit einem Teil der Fälle zusammen, für die sich ein eher chronischer Krankheitsverlauf zeige. Die Notwendigkeit einer häufigen IVT-Applikation sei aber mit einer unzureichenden Therapieadhärenz verbunden, die zu schlechteren therapeutischen Ergebnissen führe. Momentan besteht laut pU ein ungedeckter Bedarf an wirksamen Behandlungsmethoden, die längere und flexibilisierte Behandlungsintervalle bieten und dadurch die Bedürfnisse der Patientinnen und Patienten nach einem geringeren und individualisierten injektionsbedingten Behandlungsaufwand erfüllen.

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

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in der folgenden Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden. Der pU nimmt im Rahmen der Herleitung keine Einteilung der Zielpopulation gemäß der vom G-BA formulierten Fragestellungen 1 und 2 vor, sondern weist die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit RVV insgesamt aus.

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

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil (%) ^a	Ergebnis (Patientenzahl) ^a
Ausgangsbasis	Bevölkerung Deutschlands im Alter von 35 bis 74 Jahren sowie ab 55 Jahren	–	32 289 300– 44 401 300
1	Patientinnen und Patienten mit RVV	–	196 200–226 025
2	Patientinnen und Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems	25,1–25,4	49 309–57 476
3	Korrektur der Fallzahlen der Obergrenze durch Hinzunahme fehlender Alterskohorten	–	49 309–68 147
4	Patientinnen und Patienten in der GKV	87,9	43 325–59 876

a. Angaben des pU
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; RVV: retinales Venenverschluss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Ausgangsbasis: Bevölkerung Deutschlands im Alter von 35 bis 74 Jahren sowie ab 55 Jahren

Ausgangsbasis für die Zielpopulationsherleitung des pU ist die 15. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes [2] unter der Annahme einer moderaten Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos (Variante G2-L2-W2). Der pU entnimmt die vorausgerechneten Bevölkerungsanzahlen für das Jahr 2024 mit den Altersjahren 35 bis 74 in Alterskohorten von 35 bis 44, 45 bis 54, 55 bis 64 sowie 65 bis 74 Jahren; insgesamt 44 401 300 Personen) sowie ab 55 Jahren (32 289 300 Personen).

Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit RVV

Der pU zieht für die Prävalenzbestimmung der Patientinnen und Patienten mit RVV 2 Publikationen heran, aus welchen er eine Unter- und eine Obergrenze der Prävalenz des RVV ableitet [3,4]. Die 1. Publikation von Ponto et al. aus dem Jahr 2015 berichtet von der Gutenberg-Gesundheitsstudie [4], einer seit dem Jahr 2007 stattfindenden monozentrischen, prospektiven, bevölkerungsbasierten Kohortenstudie mit 15 010 Teilnehmerinnen und

Teilnehmern im Alter von 35 bis 74 Jahren aus der Stadt Mainz und dem Landkreis Mainz-Bingen. In dieser sind die Prävalenzen des RVV nach Alters- und Geschlechtsgruppen sowie auch unterteilt nach VAV oder ZVV ausgewiesen. Der pU multipliziert die Prävalenzen der einzelnen Alters- und Geschlechtsgruppen des RVV mit den zugehörigen Bevölkerungszahlen des Statistischen Bundesamtes der einzelnen Alterskohorten der Ausgangsbasis [2] und ermittelt aufsummiert eine Anzahl von 196 200 Patientinnen und Patienten mit RVV.

Die 2. Publikation von Li et al. [3] aus dem Jahr 2019 ist eine Metaanalyse, die auf Basis von 4 europäischen bevölkerungsbasierten Studien mit insgesamt 25 002 Teilnehmerinnen und Teilnehmern die Prävalenz des RVV mit 0,7 % bei Personen ab 55 Jahren ermittelt. In die Untersuchung gehen neben der Gutenberg-Gesundheitsstudie [4], die ALIENOR-Studie mit Daten aus Frankreich [5], die EUREYE-Studie mit Daten aus Frankreich, Italien, Estland, Vereinigtes Königreich, Griechenland, Norwegen und Spanien [6] sowie die Rotterdam-Studie mit Daten aus den Niederlanden [6] ein. Multipliziert mit der Bevölkerungsanzahl ab 55 Jahren in Deutschland gemäß Statistischem Bundesamt [2] ergeben sich 226 025 Personen mit RVV. Der pU bildet aus den beiden Herangehensweisen eine Gesamtspanne von 196 200 bis 226 025 Personen mit RVV in Deutschland.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems

Für die Bestimmung des Anteils an Patientinnen und Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems zieht der pU ebenfalls 2 Publikationen heran [4,7]. In der Publikation von Augustin et al. aus dem Jahr 2012 [7], einer retrospektiven Untersuchung auf Basis von Patientendaten, wird die Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen von 98 Patientinnen und Patienten mit RVV aus Deutschland untersucht (50 Patientinnen und Patienten mit VAV und 48 Patientinnen und Patienten mit ZVV). Die Daten der Patientinnen und Patienten stammen hierbei aus 2 spezialisierten Facharztpraxen sowie aus Fachabteilungen eines städtischen und eines Universitätskrankenhauses. Der pU trifft die Annahme, dass bei einem behandlungsbedürftigen Makulaödem auch eine Visusbeeinträchtigung vorliegt. Der Publikation ist zu entnehmen, dass 52 % der Personen mit ZVV eine Medikation und von diesen wiederum 51 % eine Medikation speziell für das Makulaödem erhielten (insgesamt 26,25 %). Von den Patientinnen und Patienten mit VAV erhielten 34 % eine Medikation und von diesen 70 % eine Medikation speziell für das Makulaödem (insgesamt 24,8 %). Die Anteile aggregiert auf das umfassende Krankheitsbild RVV ergeben dem pU zufolge einen Anteil von 25,1 %.

Als 2. Publikation zieht der pU erneut die Veröffentlichung von Ponto et al. [4] zur Gutenberg-Gesundheitsstudie heran. Der pU geht weiterhin davon aus, dass gemäß der Festlegungen des International Council of Ophthalmology zu Einteilungen des Visusverlustes [8] ab einer Sehschärfe von 0,5 logMAR von einer moderaten Visusbeeinträchtigung ausgegangen werden

kann. Die Einheit logMAR ist definiert als der dekadische Logarithmus des „Minimum Angle of Resolution“ und stellt ein übliches Maß zur Qualitätsfeststellung des Visus in der Augenheilkunde dar. Der pU gibt einen Anteil von 25,4 % der Patientinnen und Patienten mit RVV aus der Gutenberg-Gesundheitsstudie an, die einen logMAR $\geq 0,5$ aufweisen.

Die sich aus den beiden Anteilswerten ergebende Spanne von 25,1 % bis 25,4 % verrechnet der pU mit der Unter- und Obergrenze der Fallzahlen aus dem vorherigen Schritt und erhält eine Spanne von 49 309 bis 57 476 Personen mit RVV und einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems.

Schritt 3: Korrektur der Fallzahlen der Obergrenze durch Hinzunahme fehlender Alterskohorten

Der pU führt aus, dass die Obergrenze auf Basis der Metaanalyse von Li et al. [3] ausschließlich Patientinnen und Patienten ab 55 Jahren beinhaltet. Um die Fallzahlen der jüngeren Patientinnen und Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems durch RVV ebenfalls in der Obergrenze zu berücksichtigen, addiert der pU die auf der GHS basierende Alterskohorte der 35- bis 54-Jährigen mit Visusbeeinträchtigung durch ein Makulaödem mit RVV (10 671 Patientinnen und Patienten) zur Fallzahl der Obergrenze hinzu. Dies ergibt insgesamt eine korrigierte Spanne von 49 309 bis 68 147 Patientinnen und Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung durch ein Makulaödem mit RVV.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten in der GKV

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,9 % [9,10] ermittelt der pU eine Anzahl von 43 325 bis 59 876 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt ist die vom pU ermittelte Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unterschätzt. Die maßgeblichen Gründe werden nachfolgend erläutert.

Zu Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit RVV

Für die Untergrenze berechnet der pU die Fallzahl der Patientinnen und Patienten auf Basis der Gutenberg-Gesundheitsstudie [4], die Personen aus der Stadt Mainz und dem Landkreis Mainz-Bingen rekrutiert hat. Es ist unklar, inwieweit diese regionale Erhebung auf die bundesdeutsche Gesamtbevölkerung übertragbar ist. Dies führt zu einer Unsicherheit bei den Fallzahlen in den einzelnen Alterskohorten.

Die Metaanalyse von Li et al. [3] weist eine hohe Heterogenität zwischen den einzelnen europäischen Studien auf ($I^2 = 78\%$), durch welche ebenfalls Unsicherheit bei der

Prävalenzabschätzung resultiert. Weiterhin ist unklar, warum in der Metaanalyse die Ableitung der gepoolten Prävalenz auf die Altersgruppe der über 55-Jährigen bezogen wird, da die Autoren selbst anmerken, dass in den 4 Studien stark unterschiedliche Alterskohorten betrachtet wurden (so wurden beispielsweise in der Gutenberg-Gesundheitsstudie auch Personen unter 55 Jahren eingeschlossen) und die Prävalenz altersabhängig ist.

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems

Die Studie von Augustin et al. aus dem Jahr 2012 [7] nutzt Daten des Zeitraums 2003 bis 2006. Es ist unklar, inwieweit die Übertragung der Anteile einer Pharmakotherapie bei Makulaödem auf den heutigen Versorgungskontext vor dem Hintergrund neuer Medikamentenzulassungen (z. B. Aflibercept) und Diagnoseverfahren gegeben ist.

Der pU legt als Grenze für eine Visusbeeinträchtigung den Wert von 0,5 logMAR zugrunde und begründet dies mit einer Publikation des International Council of Ophthalmology zu Einteilungen der Visusbeeinträchtigungen [8]. Aus dieser lässt sich entnehmen, dass eine milde Visusbeeinträchtigung bereits ab 0,2 logMAR vorliegt. Der Fachinformation zu Faricimab [1] sind keine Einschränkungen hinsichtlich des Ausmaßes der Visusbeeinträchtigung zu entnehmen, sodass davon auszugehen ist, dass auch milde Visusbeeinträchtigungen aufgrund eines Makulaödems bei RVV in das Anwendungsgebiet von Faricimab fallen. Dies führt zu einer Unterschätzung, da der Anteilswert bei einer Hinzunahme von Patientinnen und Patienten mit einem logMAR-Wert zwischen 0,2 und 0,5 zunimmt. Die Information, ob ein Makulaödem der Grund für die Visusverschlechterung war, fehlt in der Studie von Ponto et al. [4]. Das Makulaödem stellt die häufigste Ursache einer Visusverschlechterung nach einem RVV dar [11]. Allerdings bleibt unklar, in welchem Umfang die Visusverschlechterung durch andere Ursachen bedingt ist. Dies führt zu Unsicherheit.

Zu Schritt 3: Korrektur der Fallzahlen der Obergrenze durch Hinzunahme fehlender Alterskohorten

Der pU nimmt für die Obergrenze eine Korrektur der Fallzahlen vor, um jüngere Patientinnen und Patienten unter 55 Jahren, die in der Metastudie von Li et al. [3] nicht eingeschlossen waren, ebenfalls zu berücksichtigen. Für die Untergrenze, für welche bei der zugrunde liegenden Gutenberg-Gesundheitsstudie Patientinnen und Patienten zwischen 35 und 74 Jahren berücksichtigt wurden, nimmt der pU keine Korrektur vor. Damit sind Patientinnen und Patienten insbesondere in den Altersjahren ab 75 Jahren, in denen der RVV am häufigsten auftritt [6], von der Analyse ausgeschlossen und die ausgewiesene Untergrenze somit unterschätzt.

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Bislang liegen 2 abgeschlossene Verfahren mit je einer Teilmenge des Anwendungsgebiets im aktuellen Verfahren vor. Im Verfahren zu Aflibercept aus dem Jahr 2013 bestand die Zielpopulation aus Erwachsenen mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines ZVV (entspricht Fragestellung 2; siehe Beschluss des G-BA und Tragende Gründe vom 20.03.2014 [12,13]). Im Verfahren zur Anwendungsgebietserweiterung von Aflibercept aus dem Jahr 2015 bildeten Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines VAV die Zielpopulation (entspricht Fragestellung 1; siehe Beschluss des G-BA und Tragende Gründe vom 03.09.2015 [14,15]). Die beschlossenen Patientenzahlen aus beiden Verfahren (Patientinnen und Patienten mit ZVV 19 600 bis 21 200 sowie Patientinnen und Patienten mit VAV 23 100 bis 60 000; insgesamt 42 700 bis 81 200 Patientinnen und Patienten mit einer Form des RVV) liegen zusammengenommen in der Obergrenze deutlich höher als die im aktuellen Verfahren abgeleiteten Patientenzahlen (43 325 bis 59 876 Patientinnen und Patienten). Dies ist darauf zurückzuführen, dass im vorangegangenen Verfahren mit ZVV-Patientinnen und -Patienten [16] nicht weiter auf Personen mit Makulaödem und Visusbeeinträchtigung eingeschränkt wurde. Im vorangegangenen Verfahren mit VAV-Patientinnen und -Patienten [17] erfolgte zudem die Berechnung mit einem höheren Anteilswert an Personen mit Visusbeeinträchtigung (logMAR ab 0,3 mit einem Anteil an Visusbeeinträchtigungen von 34,1 %), wobei auch hier unklar blieb ob in allen Fällen ein Makulaödem die Ursache für die Visusbeeinträchtigung war. Vor dem Hintergrund der unterschätzenden Aspekte und bestehenden Unsicherheiten in der Herleitung der Zielpopulation im aktuellen Verfahren sind die aufsummierten und in der Obergrenze höheren Patientenzahlen aus den beiden früheren Verfahren (42 700 bis 81 200) eine bessere Annäherung. Zudem ist darauf hinzuweisen, dass die Patientenzahlen eher im Bereich der Obergrenze zu erwarten sind.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht aufgrund der wachsenden älteren Bevölkerung, in welcher die RVV häufiger auftritt, zukünftig von einer Zunahme der Patientenzahlen aus. Hierbei legt er das im Rahmen der 15. Koordinierten Bevölkerungsprognose modellierte moderate Entwicklungsszenario (G2-L2-W2: moderate Entwicklung von Geburten und Lebenserwartung, moderates Wanderungssaldo) zugrunde. Der pU führt aus, dass zukünftig aufgrund veränderter

Diagnostikverfahren ebenfalls höhere Fallzahlen bei den Patientinnen und Patienten des Anwendungsgebiets zu erwarten seien.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Faricimab	Erwachsene mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines RVV, davon:	43 325–59 876	Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist unterschätzt. Maßgebliche Gründe hierfür sind der Ausschluss von Patientinnen und Patienten ab 75 Jahren in der Untergrenze sowie von Patientinnen und Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung zwischen 0,2 und 0,5 logMAR.
	Erwachsene mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines VAV	k. A.	Der pU macht keine Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit VAV und ZVV.
	Erwachsene mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines ZVV ^b	k. A.	
<p>a. Angaben des pU b. Patientinnen und Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines HVV werden der Patientenpopulation 2 zugeordnet</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HVV: hemiretinale Venenverschluss pU: pharmazeutischer Unternehmer; RVV: retinales Venenverschluss; VAV: Venenastverschluss; ZVV: Zentralvenenverschluss</p>			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Ranibizumab oder Aflibercept

Die Angaben zu den Therapiekosten beziehen sich auf die Anwendung an einem Auge. Eine Behandlung des 2. Auges ist möglich. Zu Faricimab sowie zu den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie liefert der pU sowohl für das 1. Behandlungsjahr als auch für die Folgejahre Angaben zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch sowie zu den Kosten.

II 2.1 Behandlungsdauer

Laut Fachinformation von Faricimab [1] beginnt die Behandlung mit intravitrealen Injektionen alle 4 Wochen (monatlich), wobei 3 oder mehr aufeinanderfolgende Injektionen erforderlich sein können. Anschließend wird die Behandlung in Abhängigkeit der Krankheitsaktivität nach dem „Treat-and-Extend“-Schema individuell fortgesetzt. Hierbei kann das Dosierungsintervall in Schritten von bis zu 4 Wochen verlängert werden.

Der pU setzt für Faricimab eine Spanne von 6 bis 12 Behandlungen für das 1. Behandlungsjahr an (3 Initialbehandlungen plus 3 bis 9 Folgebehandlungen). Dies ist unter der Annahme einer monatlichen Verabreichung in der Obergrenze und einer maximal möglichen Erweiterung des Behandlungsintervalls um jeweils 4 Wochen nachvollziehbar. Es sei darauf hingewiesen, dass bei wochengenauer Verabreichung (alle 4 Wochen) sich eine höhere Anzahl an Gaben in der Obergrenze ergibt.

Für die Folgejahre gibt der pU eine Anzahl von 3 bis 12 Gaben an. Der Fachinformation [1] entnimmt der pU, dass für das vorliegende Anwendungsgebiet Behandlungsintervalle mit weniger als 4 Wochen und mehr als 4 Monaten nicht untersucht wurden. Der Fachinformation ist nicht zu entnehmen, dass Behandlungsintervalle von weniger als 4 Wochen und mehr als 4 Monaten nicht erfolgen dürfen. Daher können v. a. die Anzahl an Gaben in der Untergrenze in den Folgejahren auch geringer ausfallen.

Die Therapien mit Ranibizumab oder Aflibercept werden ebenfalls mit einer Upload-Phase initiiert, in der gemäß Fachinformationen bei beiden Wirkstoffen 3 oder mehr monatliche Injektionen initial erfolgen können [18,19]. Anschließend erfolgt ebenso wie bei Faricimab in Abhängigkeit der Krankheitsaktivität eine Behandlung gemäß dem „Treat-and-Extend“-Schema.

Für Aflibercept gibt der pU 6 bis 12 Gaben für das 1. Behandlungsjahr und 4 bis 12 Gaben für die Folgejahre an. Laut Fachinformation [18] von Aflibercept sollte der Abstand zwischen 2 Dosierungen nicht kürzer als 1 Monat sein. Bezüglich der Intervallverlängerung wird aber mangels Datengrundlage in der Fachinformation keine Angabe gemacht. Damit sind die Angaben des pU zur Obergrenze von Aflibercept nachvollziehbar. Allerdings können durch größere Behandlungsintervallverlängerungen auch weniger Behandlungen als vom pU für die Untergrenze angegeben ausreichend sein. Die Untergrenze für Aflibercept ist damit überschätzt.

Der Fachinformation zu Ranibizumab ist analog zu entnehmen, dass das zeitliche Intervall zwischen 2 Behandlungen mindestens 4 Wochen betragen soll [19]. Bezüglich der Intervallverlängerung wird aber mangels Datengrundlage in der Fachinformation keine Angabe gemacht. Der pU gibt für das 1. Behandlungsjahr 6 bis 12 Behandlungen sowie für die Folgejahre 4 bis 12 Behandlungen an. Damit sind die Angaben des pU zur Obergrenze von Ranibizumab nachvollziehbar. Allerdings können durch größere Behandlungsintervallverlängerungen auch weniger Behandlungen als vom pU für die Untergrenze angegeben ausreichend sein. Die Untergrenze für Ranibizumab ist damit überschätzt.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch pro Gabe von Faricimab und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Fachinformationen [1,18,19].

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Faricimab sowie zu den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.07.2024 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Laut pU fallen bei der Anwendung von Faricimab, Aflibercept und Ranibizumab jeweils die gleichen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen unterscheiden sich lediglich hinsichtlich der Anzahl der Anwendungen pro Jahr (siehe Abschnitt II 2.1).

Zur Berechnung der Kosten der intravitrealen Medikamenteneingabe legt der pU eine einseitige Applikation (linkes bzw. rechtes Auge) zugrunde. Darüber hinaus berücksichtigt er die Anwendung im niedergelassenen bzw. belegärztlichen Bereich als Spanne. Ebenfalls berücksichtigt der pU die unterschiedlichen Vergütungen bei der postoperativen Kontrolle bzw. Behandlung als Spanne je nachdem, ob sie nach Überweisung zum konservativen Augenarzt oder durch den Operateur selbst erfolgen. Zudem geht der pU davon aus, dass die Kosten für regelmäßige Kontrolluntersuchungen nicht quantifiziert werden können, da die

Kontrollintervalle durch den behandelnden Arzt patientenindividuell festgelegt werden. Daher schließt er diese Kosten nicht ein.

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

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 3 in Abschnitt II 2.6.

Die Jahrestherapiekosten für Faricimab und die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie beinhalten jeweils Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Der pU ermittelt für Faricimab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in einer Spanne von 6132,06 € bis 13 628,88 € für das 1. Jahr sowie 3066,03 € bis 13 628,88 € für die Folgejahre. Die Angabe für das 1. Behandlungsjahr ist unter Annahme einer monatlichen Verabreichung (Obergrenze) und einer Behandlungsintervallverlängerung von jeweils 4 Wochen (Untergrenze; siehe Abschnitt II 2.1) nachvollziehbar. Die Kosten können abweichen, wenn eine wochengenaue Berechnung der Behandlungstage zugrunde gelegt wird. Für die Folgejahre können die Kosten ebenfalls abweichen, da sich die Behandlungsintervalle ausweiten oder verringern können.

Für Aflibercept ermittelt er Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in einer Spanne von 6899,76 € bis 15 164,28 € für das 1. Jahr sowie 4599,84 € bis 15 164,28 € für die Folgejahre. Für Ranibizumab ermittelt er Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in einer Spanne von 6465,30 € bis 14 295,36 € für das 1. Jahr sowie 4310,20 € bis 14 295,36 € für die Folgejahre. Die Kosten in der Untergrenze sind im 1. Behandlungsjahr als auch in den Folgejahren bei beiden Wirkstoffen überschätzt, da die Behandlungsintervalle auch länger ausfallen können. Die Angaben des pU zur Kostenobergrenze im 1. Behandlungsjahr und den Folgejahren sind bei beiden Wirkstoffen plausibel.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Faricimab	Erwachsene mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines VAV oder eines ZVV	1. Jahr: 5455,38–10 910,76 Folgejahre: 2727,69–10 910,76	1.Jahr: 676,68–2718,12 Folgejahre: 338,34–2718,12	1.Jahr: 0 Folgejahre: 0	1.Jahr: 6132,06–13 628,88 Folgejahre: 3066,03–13 628,88	Die Angaben für das 1. Behandlungsjahr sind nachvollziehbar. Die Kosten können abweichen, wenn eine wochengenaue Berechnung der Behandlungstage zugrunde gelegt wird. Für die Folgejahre können die Kosten abweichen.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Aflibercept	Erwachsene mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines VAV oder eines ZVV	1. Jahr: 6223,08–12 446,16 Folgejahre: 4148,72–12 446,16	1.Jahr: 676,68–2718,12 Folgejahre: 451,12–2718,12	1.Jahr: 0 Folgejahre: 0	1.Jahr: 6899,76–15 164,28 Folgejahr: 4599,84–15 164,28	Die Kosten in der Untergrenze sind im 1. Behandlungsjahr als auch in den Folgejahren überschätzt. Die Angaben des pU zur Kostenobergrenze im 1. Behandlungsjahr und den Folgejahren sind plausibel.
Ranibizumab		1. Jahr: 5788,62–11 577,24 Folgejahre: 3859,08–11 577,24	1.Jahr: 676,68–2718,12 Folgejahre: 451,12–2718,12	1.Jahr: 0 Folgejahre: 0	1.Jahr: 6465,30–14 295,36 Folgejahre: 4310,20–14 295,36	Die Angaben des pU zur Untergrenze im 1. Behandlungsjahr und den Folgejahren sind überschätzt. Die Angaben des pU zur Kostenobergrenze sind plausibel.
a. Angaben des pU. Die Angaben zu den Therapiekosten beziehen sich auf die Anwendung an einem Auge. Eine Behandlung des 2. Auges ist möglich. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VAV: Venenastverschluss; ZVV: Zentralvenenverschluss						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU erwähnt Kontraindikationen in Form von Überempfindlichkeiten gegen den Wirkstoff oder einen anderen Bestandteil der Therapie sowie aktive und vermutete okulare oder periokulare Infektionen sowie aktive intraokulare Entzündungen. Er erwartet eine überwiegend im ambulanten Bereich erfolgende Therapie.

II 3 Literatur

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

1. Roche. Fachinformation VABYSMO (Faricimab). 2024.
2. Destatis. Bevölkerungsentwicklung bis 2060 - BEV-VARIANTE-02 (G2L2W2): Bevölkerung in 1000 (Prognose) nach der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung [online]. 2024. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=ergebnistabelleUmfang&levelindex=3&levelid=1705493669681&downloadname=12421-0002#abreadcrumb>.
3. Li JQ, Terheyden JH, Welchowski T et al. Prevalence of Retinal Vein Occlusion in Europe: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ophthalmologica* 2019; 241(4): 183-189. <https://doi.org/10.1159/000494224>.
4. Ponto KA, Elbaz H, Peto T et al. Prevalence and risk factors of retinal vein occlusion: the Gutenberg Health Study. *J Thromb Haemost* 2015; 13(7): 1254-1263. <https://doi.org/10.1111/jth.12982>.
5. Delcourt C, Korobelnik JF, Barberger-Gateau P et al. Nutrition and age-related eye diseases: the Alienor (Antioxydants, Lipides Essentiels, Nutrition et maladies OculaiRes) Study. *J Nutr Health Aging* 2010; 14(10): 854-861. <https://doi.org/10.1007/s12603-010-0131-9>.
6. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology* 2010; 117(2): 313-319.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.07.017>.
7. Augustin AJ, Sahel JA, Cerulli L et al. Treating retinal vein occlusions in France, Germany, and Italy: an analysis of treatment patterns, resource consumption, and costs. *Eur J Ophthalmol* 2012; 22(5): 776-784. <https://doi.org/10.5301/ejo.5000180>.
8. International Council of Ophthalmology. Visual Standards - Aspects and Ranges of Vision Loss, Report prepared for the International Council of Ophthalmology at the 29th International Congress of Ophthalmology, Sydney, Australia, April 2002 [online]. 2002. URL: https://lists.w3.org/Archives/Public/public-low-vision-comments/2016AprJun/att-0003/Colenbrander_Visual_Standards_Aspects_and_ranges_of_vision_loss_with_emp....pdf.
9. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2023 [online]. 2024. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2023.pdf.

10. Destatis. Datenbankabfrage. Durchschnittliche Bevölkerung: Deutschland, Jahre, Nationalität, Geschlecht [online]. 2023. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=2&levelid=1707907236404&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=12411-0040&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf#abreadcrumb>.
11. Zhou J, Ma H, Zhou X et al. Two-Week Central Macular Thickness Reduction Rate 37% Predicts the Long-Term Efficacy of Anti-vascular Endothelial Growth Factor Treatment for Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusion. *Front Med (Lausanne)* 2022; 9: 851238. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.851238>.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Aflibercept [online]. 2014 [Zugriff: 05.10.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2725/2014-03-20_AM-RL-XII_Aflibercept-nAWG_2013-10-01-D-080_TrG.pdf.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Aflibercept (neues Anwendungsgebiet) [online]. 2014 [Zugriff: 05.10.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1946/2014-03-20_AM-RL-XII_Aflibercept-nAWG_2013-10-01-D-080_BAnz.pdf.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Aflibercept [online]. 2015 [Zugriff: 05.10.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3340/2015-09-03_AM-RL-XII_Aflibercept_nAWG_2015-03-15-D-160_TrG.pdf.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Aflibercept (neues Anwendungsgebiet) [online]. 2015 [Zugriff: 05.10.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2323/2015-09-03_AM-RL-XII_Aflibercept_nAWG_2015-03-15-D-160_BAnz.pdf.

16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aflibercept (Eylea, neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2013 [Zugriff: 30.10.2024]. URL: https://www.iqwig.de/download/a13-36_aflibercept-eylea_nutzenbewertung-35a-sgb-v.pdf.

17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aflibercept (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2015 [Zugriff: 30.10.2024]. URL: https://www.iqwig.de/download/a15-11_aflibercept-neues-anwendungsgebiet_nutzenbewertung-35a-sgb-v.pdf.

18. Bayer AG. Fachinformation Eylea (Aflibercept). 2023.

19. Novartis. Fachinformation Lucentis (Ranibizumab). 2023.