



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a SGB V**

Brolucizumab

Vom 3. September 2020

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss.....	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3. Bürokratiekosten	12
4. Verfahrensablauf	13
5. Beschluss.....	15
6. Anhang.....	19
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	19
B. Bewertungsverfahren	22
1. Bewertungsgrundlagen.....	22
2. Bewertungsentscheidung	22
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	22
2.2 Nutzenbewertung	22
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	22
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	22
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	22
2.2.4 Therapiekosten.....	22
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	23
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	24
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	27
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	28
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	28
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	29
5.1 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....	29
5.2 Stellungnahme der Bayer Vital GmbH	40

5.3	Stellungnahme der DOG, des BVA und der RG	46
5.4	Stellungnahme der Allergan AG	58
5.5	Stellungnahme des vfa	65
D.	Anlagen	69
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	69
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	77

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Brolocizumab ist der 15. März 2020. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 9. März 2020 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Juni 2020 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Brolocizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische

Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Brolucizumab nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Brolucizumab (Beovu®) gemäß Fachinformation

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

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration

- Ranibizumab oder Aflibercept

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

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

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

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

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt eine Zulassung für Ranibizumab, Aflibercept und Pegaptanib (außer Vertrieb) vor. Der Wirkstoff Verteporfin ist zugelassen zur „Behandlung von Erwachsenen mit exsudativer (feuchter) altersbezogener Makuladegeneration mit vorwiegend klassischen subfovealen chorioidalen Neovaskularisationen“.

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- zu 2. Folgende nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen stehen im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Verfügung: Photodynamische Therapie (PDT), Photokoagulation mittels Laser, Protonentherapie bei altersabhängiger Makuladegeneration (Beschluss vom 17. September 2009), photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin bei altersabhängiger feuchter Makuladegeneration mit subfoveolärer klassischer chorioidaler Neovaskularisation (Beschluss vom 21. Februar 2006).
- zu 3. Es liegt ein Beschluss des G-BA vom 6. Juni 2013 für Aflibercept in dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet vor: Der Zusatznutzen von Aflibercept zur Behandlung von Erwachsenen mit neovaskulärer (feuchter) AMD im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Ranibizumab ist nicht belegt. Des Weiteren liegt ein Beschluss zur Protonentherapie bei altersabhängiger Makuladegeneration vom 17. September 2009 vor, bei dem keine belastbaren Hinweise auf einen Nutzen der Protonentherapie bei der altersabhängigen Makuladegeneration festgestellt wurde.
- zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Auf Basis der aggregierten Evidenz ist festzustellen, dass entsprechend der Leitlinienempfehlungen die Standardtherapie für die angestrebte Behandlungssituation aus der Behandlung mit einem VEGF-Inhibitor besteht, ohne dass eine klare Überlegenheit eines bestimmten in Deutschland verfügbaren Inhibitors gezeigt werden konnte. Im relevanten Anwendungsgebiet sind Ranibizumab, Aflibercept und Pegaptanib zugelassen. Pegaptanib steht nicht für die Versorgung in Deutschland zur Verfügung, da der Vertrieb eingestellt wurde. Zudem spielt es in der aggregierten Evidenz eine untergeordnete Rolle.

Der Stellenwert nicht-medikamentöser Maßnahmen wird vor dem Hintergrund der aggregierten Evidenz in der Indikation gegenüber den VEGF-Inhibitoren als geringer angesehen.

In der Gesamtschau wird daher Aflibercept oder Ranibizumab bei Erwachsenen mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration (AMD) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Brolucizumab wie folgt bewertet:

Für Erwachsene mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen keine Daten vor.

Der pharmazeutische Unternehmer identifiziert 5 randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit Brolucizumab im Vergleich zu Aflibercept oder Ranibizumab: SEE (C-10-083), OSPREY (C-12-006), HAWK (RTH258-C001), HARRIER (RTH258-C002) und TALON (CRTH258A2303). Zur TALON Studie liegen noch keine Daten vor, während bei den anderen Studien die Anwendung der Wirkstoffe Aflibercept oder Ranibizumab nicht entsprechend der Zulassung

erfolgt ist. Aus diesem Grund schließt der pharmazeutische Unternehmer die Studien für die Nutzenbewertung aus und legt keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor.

In der doppelt-blinden RCT SEE mit einer Studiendauer von 6 Monaten wurde ein Vergleich von Brolucizumab gegenüber Ranibizumab vorgenommen. Beide Wirkstoffe wurden nur einmal injiziert, weitere Behandlungsintervalle waren laut Studienprotokoll nicht vorgesehen. Entsprechend der Fachinformation von Ranibizumab sollte hingegen solange eine monatliche Behandlung erfolgen bis der maximale Visus erreicht ist und/oder keine Anzeichen einer Krankheitsaktivität zu erkennen sind. Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist somit in der Studie SEE nicht umgesetzt worden.

In den Studien OSPREY, HAWK und HARRIER wurde ein Vergleich von Brolucizumab gegenüber Aflibercept vorgenommen. Aflibercept wurde in diesen Studien nach einer Initiierungsphase, in der Aflibercept einmal monatlich für 3 Monate injiziert wurde, fix alle 8 Wochen appliziert. Die Fachinformation sieht hingegen eine individuelle Anpassung des Behandlungsintervalls basierend auf einem funktionellen und / oder morphologischen Befund vor.

Somit wurde in keiner der identifizierten Studien die zweckmäßige Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation eingesetzt, so dass keine Daten vorliegen, aus denen der Zusatznutzen von Brolucizumab gegenüber Ranibizumab oder Aflibercept abgeleitet werden kann. Der Zusatznutzen ist demnach nicht belegt.

2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Brolucizumab findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.

Dem Beschluss liegen keine geeigneten vergleichenden Daten von Brolucizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zugrunde. Vor dem Hintergrund, dass durch die noch laufende, doppelblinde, multizentrische RCT TALON vergleichende klinische Daten erwartet werden, die für die Nutzenbewertung von Brolucizumab in der vorliegenden Indikation grundsätzlich relevant sind, ist es gerechtfertigt, die Geltungsdauer des vorliegenden Beschlusses zeitlich zu befristen. Die TALON Studie vergleicht Brolucizumab mit Aflibercept über eine Behandlungsdauer von 64 Wochen. Die Studie wird laut Angaben des pharmazeutischen Unternehmers voraussichtlich im 1. Quartal 2023 abgeschlossen sein.

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die Ergebnisse der TALON Studie zu Brolucizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt werden. Eine Befristung des Beschlusses bis zum 1. November 2023 wird als angemessen erachtet. Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu lang ist. Gemäß § 3 Absatz 1 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel, § 1 Absatz 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Brolucizumab erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Brolucizumab einzureichen (§ 4 Absatz 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO). Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung von Brolucizumab aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Absatz 2 VerfO) durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

2.1.5 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Beovu® mit dem Wirkstoff Brolucizumab. Brolucizumab ist zugelassen zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) bei Erwachsenen.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Brolucizumab wurde vom G-BA Aflibercept oder Ranibizumab bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer identifiziert 5 randomisierte kontrollierte Studien mit Brolucizumab im Vergleich zu Aflibercept oder Ranibizumab: SEE (C-10-083), OSPREY (C-12-006), HAWK (RTH258-C001), HARRIER (RTH258-C002) und TALON (CRTH258A2303). Zur TALON Studie liegen noch keine Daten vor, während bei den anderen Studien die Anwendung der Wirkstoffe Aflibercept oder Ranibizumab nicht entsprechend der Zulassung erfolgt ist. Aus diesem Grund schließt der pharmazeutische Unternehmer die Studien für die Nutzenbewertung aus und legt keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor.

Der Zusatznutzen von Brolucizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.

Der Beschluss ist bis zum 01. November 2023 befristet.

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

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

Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde. Die Herleitung der Patientenzahlen ist grundsätzlich nachvollziehbar und liegt in einer plausiblen Größenordnung. Die Angabe einer Spanne ist aufgrund der unsicheren Datenlage für die Schätzung der GKV-Zielpopulation trotz methodischer Schwächen grundsätzlich angemessen und trägt damit dieser Unsicherheit Rechnung.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Beovu® (Wirkstoff: Brolucizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Juni 2020):

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

Brolucizumab darf nur von einem qualifizierten Augenarzt mit Erfahrung in der Durchführung und Nachsorge intravitrealer Injektionen appliziert werden.

Es stehen für das Arzneimittel behördlich genehmigte Informationsmaterialien zur Risikominimierung zur Verfügung.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. August 2020).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, der Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

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

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z. B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Zu Brolucizumab: Entsprechend den Angaben in der Fachinformation wird die Behandlung mit drei Injektionen im Abstand von 4 Wochen initiiert. Nach 16 Wochen wird eine Behandlungskontrolle vorgeschlagen. Bei Patienten ohne Krankheitsaktivität sollte dann eine Behandlung alle 12 Wochen und bei Patienten mit Krankheitsaktivität eine Behandlung alle 8 Wochen in Betracht gezogen werden.

Zu Ranibizumab: Die Behandlung bei Erwachsenen beginnt mit einer Injektion pro Monat bis der maximale Visus erreicht ist und/oder keine Anzeichen von Krankheitsaktivität mehr zu erkennen sind. Initial können dafür 3 oder mehr Injektionen notwendig sein. Schließlich können Patienten entsprechend einem „Treat & Extend“-Schema behandelt werden, wobei das Behandlungsintervall nicht mehr als 2 Wochen auf einmal verlängert werden soll.

Zu Aflibercept: Die Behandlung mit Aflibercept wird mit drei aufeinanderfolgenden monatlichen Injektionen initiiert; gefolgt von einem Behandlungsintervall von zwei Monaten. Dieses Behandlungsintervall kann aufrechterhalten werden oder wird in einem „Treat & Extend“-Dosierungsschema um 2 - 4 Wochen verlängert.

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

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Brolucizumab	1 x alle 28 Tage für 3 Anwendungen	3	1	5,7 – 7,5
	anschließend alle 56 – 84 Tage	4,5 – 2,7		
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Aflibercept	1 x monatlich ¹ für 3 Anwendungen dann 1 x alle 2 Monate ¹	4	1	6,3 – 7,0
	anschließend 1 x alle 2 Monate ¹ – Treat & Extend ² (28 Tage)	3 – 2,3		
Ranibizumab	1 x monatlich ¹ für 3 Anwendungen	3	1	7,1 – 12
	anschließend 1 x monatlich ¹ – Treat & Extend (14 Tage) ³	9 – 4,1		

¹ Ein Monat entspricht 30,4 Tagen.

² Zur Berechnung der Untergrenze: Das Behandlungsintervall wird bei jeder Behandlung um 4 Wochen verlängert.

³ Zur Berechnung der Untergrenze: Das Behandlungsintervall wird bei jeder Behandlung um 2 Wochen verlängert.

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Brolucizumab	6 mg	6 mg	1 x 6 mg	7,5 –	7,5 x 6 mg –
				5,7	5,7 x 6 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Aflibercept	2 mg	2 mg	1 x 2 mg	7,0 –	7,0 x 2 mg –
				6,3	6,3 x 2 mg
Ranibizumab	0,5 mg	0,5 mg	1 x 0,5 mg	12 –	12 x 0,5 mg –
				7,1	7,1 x 0,5 mg

Kosten:

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

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Brolucizumab	1 ILO	1.107,64 €	1,77 €	62,30 €	1.043,57 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Aflibercept	1 ILO	1.071,43 €	1,77 €	60,24 €	1.009,42 €
Ranibizumab	1 ILO	1.231,18 €	1,77 €	69,32 €	1.160,09 €
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 15. August 2020

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

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

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

Die Kontrollen des Visus sind in der fachärztlichen Grundpauschale enthalten.

Die Fachinformationen von Brolucizumab, Ranibicumab und Aflibercept empfehlen das Behandlungsintervall auf Basis der Krankheitsaktivität festzulegen, die anhand morphologische Parameter und/oder Sehschärfe bzw. funktionelle Befunde bestimmt wird. Das Kontrollintervall soll durch den behandelnden Arzt festgesetzt werden, dieses kann häufiger sein als das Injektionsintervall.

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

Art der Leistung	Kosten Leistung	/ Anzahl / Jahr	Kosten / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel			
Brolucizumab			
Intravitreale Medikamenteneingabe am linken oder rechten Auge (EBM 31372/36372 oder 31371/36371)	88,67 € – 184,91 €	5,7 – 7,5	505,42 € – 1386,83 €
Postoperative Behandlung (EBM 31717 oder 31716)	18,35 € – 25,60 €	5,7 – 7,5	104,60 € – 192 €
Optische Kohärenztomographie (EBM 06338 oder 06339)	44,39 €	patientenindividuell unterschiedlich	nicht quantifizierbar

Art der Leistung	Kosten / Leistung	Anzahl / Jahr	Kosten / Jahr
Weitere Kontrolluntersuchungen	nicht quantifizierbar	patientenindividuell unterschiedlich	nicht quantifizierbar
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Aflibercept			
Intravitreale Medikamenteneingabe am linken oder rechten Auge (EBM 31372/36372 oder 31371/36371)	88,67 € – 184,91 €	6,3 – 7,0	558,62 € – 1294,37 €
Postoperative Behandlung (EBM 31717 oder 31716)	18,35 € – 25,60 €	6,3 – 7,0	115,61 € – 179,20 €
Optische Kohärenztomographie (EBM 06338 oder 06339)	44,39 €	patientenindividuell unterschiedlich	nicht quantifizierbar
Weitere Kontrolluntersuchungen	nicht quantifizierbar	patientenindividuell unterschiedlich	nicht quantifizierbar
Ranibizumab			
Intravitreale Medikamenteneingabe am linken oder rechten Auge (EBM 31372/36372 oder 31371/36371)	88,67 € – 184,91 €	7,1 – 12	629,56 € – 2.218,92 €
Postoperative Behandlung (EBM 31717 oder 31716)	18,35 € – 25,60 €	7,1 – 12	130,29 € – 307,20 €
Optische Kohärenztomographie (EBM 06338 oder 06339)	44,39 €	patientenindividuell unterschiedlich	nicht quantifizierbar
Weitere Kontrolluntersuchungen	nicht quantifizierbar	patientenindividuell unterschiedlich	nicht quantifizierbar

3. Bürokratiekosten

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

4. Verfahrensablauf

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

Am 9. März 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Brolocizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 10. März 2020 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Brolocizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 10. Juni 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Juni 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Juli 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 27. Juli 2020 statt.

Am 28. Juli 2020 wurde dem G-BA vom IQWiG eine neue Version der Dossierbewertung des IQWiG übermittelt. Diese Version 1.1 vom 28. Juli 2020 ersetzt Version 1.0 der Dossierbewertung vom 10. Juni 2020. Das Bewertungsergebnis wurde durch die Änderungen in Version 1.1 im Vergleich zur Version 1.0 nicht beeinflusst.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 25. August 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 3. September 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	23. Juni 2015	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	22. Juli 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	27. Juli 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	5. August 2020 19. August 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	25. August 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	3. September 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 3. September 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a SGB V Brolucizumab (Neovaskuläre altersabhängige
Makuladegeneration)**

Vom 3. September 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 3. September 2020 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. August 2020 (BAnz AT 21.09.2020 B1), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Brolucizumab wie folgt ergänzt:**

Brolucizumab

Beschluss vom: 3. September 2020
In Kraft getreten am: 3. September 2020
BANz AT 01.10.2020 B6

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 13. Februar 2020):

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Ranibizumab oder Aflibercept

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Brolucizumab gegenüber Ranibizumab oder Aflibercept:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Erwachsene mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration

Es wurden keine Daten vorgelegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.

Erläuterungen:
↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor.
n.b.: nicht bewertbar

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

Erwachsene mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration

ca. 85.200 – 681.400 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Beovu® (Wirkstoff: Brolucizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Juni 2020):

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

Brolucizumab darf nur von einem qualifizierten Augenarzt mit Erfahrung in der Durchführung und Nachsorge intravitrealer Injektionen appliziert werden.

Es stehen für das Arzneimittel behördlich genehmigte Informationsmaterialien zur Risikominimierung zur Verfügung.

4. Therapiekosten

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient (für ein Auge)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Brolucizumab	5.948,35 € – 7.826,78 €
Intravitreale Injektion	505,42 € – 1386,83 €
Postoperative Behandlung	104,60 € – 192,00 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	nicht quantifizierbar ²
Gesamt:	6.558,36 € – 9.405,60 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	

² Aufgrund der individuellen Festlegung der Art und Häufigkeit der Kontrolluntersuchungen durch den behandelnden Arzt / die behandelnde Ärztin können die entstehenden Kosten für alle Therapieoptionen nicht quantifiziert werden.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient (für ein Auge)
Aflibercept	6.359,35 € – 7.065,94 €
Intravitreale Injektion	558,62 € – 1294,37 €
Postoperative Behandlung	115,61 € – 179,20 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	nicht quantifizierbar ²
Gesamt:	7.033,57 € – 8.539,51 €
Ranibizumab	8.236,64 € – 13.921,08 €
Intravitreale Injektion	629,56 € – 2.218,92 €
Postoperative Behandlung	130,29 € – 307,20 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	nicht quantifizierbar ²
Gesamt:	8996,48 € – 16.447,20 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. August 2020)

II. Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 3. September 2020 in Kraft.

2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. November 2023 befristet.

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

Berlin, den 3. September 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Brolucizumab
(Neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration)**

Vom 3. September 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 3. September 2020 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. August 2020 (BANz AT 21.09.2020 B1), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Brolucizumab wie folgt ergänzt:

Brolucizumab

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 13. Februar 2020):

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Ranibizumab oder Aflibercept

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Brolucizumab gegenüber Ranibizumab oder Aflibercept:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Erwachsene mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration

Es wurden keine Daten vorgelegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

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

Erwachsene mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration

ca. 85 200 bis 681 400 Patienten

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Beovu® (Wirkstoff: Brolicizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Juni 2020):

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

Brolicizumab darf nur von einem qualifizierten Augenarzt mit Erfahrung in der Durchführung und Nachsorge intravitrealer Injektionen appliziert werden.

Es stehen für das Arzneimittel behördlich genehmigte Informationsmaterialien zur Risikominimierung zur Verfügung.

4. Therapiekosten

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient (für ein Auge)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Brolicizumab	5 948,35 € – 7 826,78 €
Intravitreale Injektion	505,42 € – 1 386,83 €
Postoperative Behandlung	104,60 € – 192,00 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	nicht quantifizierbar*
Gesamt:	6 558,36 € – 9 405,60 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Aflibercept	6 359,35 € – 7 065,94 €
Intravitreale Injektion	558,62 € – 1 294,37 €
Postoperative Behandlung	115,61 € – 179,20 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	nicht quantifizierbar*
Gesamt:	7 033,57 € – 8 539,51 €
Ranibizumab	8 236,64 € – 13 921,08 €
Intravitreale Injektion	629,56 € – 2 218,92 €
Postoperative Behandlung	130,29 € – 307,20 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	nicht quantifizierbar*
Gesamt:	8 996,48 € – 16 447,20 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. August 2020)

II.

Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 3. September 2020 in Kraft.

2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. November 2023 befristet.

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

Berlin, den 3. September 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

* Aufgrund der individuellen Festlegung der Art und Häufigkeit der Kontrolluntersuchungen durch den behandelnden Arzt/die behandelnde Ärztin können die entstehenden Kosten für alle Therapieoptionen nicht quantifiziert werden.

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 9. März 2020 ein Dossier zum Wirkstoff Brolucizumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Juni 2020 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung) zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brolucizumab (Neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration) - Gemei



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brolucizumab (Neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Brolucizumab
- **Handelsname:** Beovu®
- **Therapeutisches Gebiet:** Neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration (Augenerkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Novartis Pharma GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.03.2020
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.06.2020
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.07.2020
- **Beschlussfassung:** Anfang September 2020
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

! Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Nach der regulären Anmeldung zur mündlichen Anhörung ist eine Online-Registrierung zur Teilnahme an der Videokonferenz erforderlich. Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung und Online-Registrierung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-03-15-D-514)

Modul 1

(PDF 209.46 kB)

Modul 2

(PDF 148.94 kB)

Modul 3

(PDF 540.69 kB)

Modul 4

(PDF 664.87 kB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1.57 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/528/>

15.06.2020 - Seite 1 von 3

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brolucizumab (Neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration) - Gemein- Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Brolucizumab (Beovu®)

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Brolucizumab zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersbedingten Makuladegeneration ist Ranibizumab oder Aflibercept.

Stand der Information: Juni 2015

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.06.2020 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 270.74 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.07.2020
 - Mündliche Anhörung: 27.07.2020
- Bitte melden Sie sich bis zum 20.07.2020 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 155.50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **06.07.2020** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Brolocizumab - 2020-03-15-D-514*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 27.07.2020 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 20.07.2020 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang September 2020). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als **RSS-Feed**

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 27.07.2020 um 15:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Brolucizumab**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Novartis Pharma GmbH	02.07.2020
Bayer Vital GmbH	24.06.2020
Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V., Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V., Retinologische Gesellschaft e.V.	01.07.2020
Allergan GmbH	03.07.2020
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	06.07.2020

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Novartis Pharma GmbH						
Kress, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Wasmuth, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Rose, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Streich, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Bayer Vital GmbH						
Scholz, Fr. Dr.	ja	nein	ja	nein	nein	ja
Dintsios, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V., Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V., Retinologische Gesellschaft e.V.						
Ziemssen, Fr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Pauleikhoff, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Allergan GmbH						
Kirchmann, Hr.	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Mrosowsky, Fr.	ja	ja	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	30. Juni 2020
Stellungnahme zu	Brolucizumab/Beovu®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Seit dem 13. Februar 2020 ist Brolucizumab mit dem Handelsnamen Beovu® zugelassen bei Erwachsenen zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration.

Die Novartis Pharma GmbH hat am 9. März 2020 ein Dossier zur Nutzenbewertung von Brolucizumab eingereicht. Am 15. März 2020 hat das Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V begonnen. Am 15. Juni 2020 hat das IQWiG die Dossierbewertung zum Auftrag A20-23 als Bericht Nr. 930 veröffentlicht.

Mit der Veröffentlichung der Dossierbewertung gibt der G-BA gemäß § 92 Abs. 3a SGB V auch dem betroffenen pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit zur Stellungnahme. Die Novartis Pharma GmbH nimmt als der für Beovu® verantwortliche pharmazeutische Unternehmer in Deutschland zu folgenden Punkten Stellung:

- 1) TALON-Studie
- 2) Behandlungsintervall
- 3) Jahrestherapiekosten

Zusammenfassung

1. TALON-Studie: Da die Rekrutierung vorübergehend unterbrochen wurde, werden die Ergebnisse der TALON-Studie voraussichtlich frühestens im ersten Quartal 2023 vorliegen.
2. Behandlungsintervall: Laut Fachinformation zu Brolucizumab sollte nach dem Upload bei Patienten mit Krankheitsaktivität ein Behandlungsintervall von 2 Monaten in Betracht gezogen werden und bei Patienten ohne Krankheitsaktivität ein Behandlungsintervall von 3 Monaten. Die Behandlungsintervalle können darüber hinaus laut Fachinformation nach ärztlichem Ermessen zusätzlich weiter individualisiert werden. Diese Individualisierung bedeutet, dass die Intervalle von Injektion zu Injektion jeweils über 3 Monate hinaus erweitert werden können. Damit liegt die Untergrenze der Injektionszahl bei 5 Injektionen im ersten Behandlungsjahr und bei 1 Injektion in den Folgejahren.

Laut Fachinformation zu Aflibercept kann nach dem Upload entweder ein zweimonatiges Behandlungsintervall aufrechterhalten werden oder das Intervall entsprechend eines Treat-and-Extend-Schemas weiter verlängert werden. Die Novartis Pharma GmbH versteht den in der Fachinformation zu Aflibercept enthaltenen Hinweis, dass Behandlungsintervalle von mehr als 4 Monaten zwischen den Injektionen nicht untersucht wurden, als klare Empfehlung, die Intervalle nicht über 4 Monate hinaus zu verlängern. Bei Anwendung eines maximalen Behandlungsintervalls von 4 Monaten ergibt sich dann eine Untergrenze von 3 Injektionen in den Folgejahren.

3. Jahrestherapiekosten: Die Jahrestherapiekosten zu Aflibercept und Ranibizumab sind im Bericht des IQWiG vertauscht dargestellt und sollten entsprechend korrigiert werden.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>TALON-Studie</u></p> <p>Das IQWiG schreibt zur TALON-Studie in seiner Nutzenbewertung auf Seite 7: <i>„Insgesamt ist die TALON-Studie potenziell für die Bewertung des Zusatznutzens von Brolucizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie relevant, sofern das Treat-to-control-Schema dem jeweils in der Fachinformation beschriebenen Dosierungsschema entspricht. Allerdings liegen zu dieser Studie aktuell noch keine Ergebnisse vor, weshalb die Studie nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen wird. Laut Angaben des Eintrags im Studienregister Clinicaltrials.gov werden erste Ergebnisse zum 20.05.2021 bzw. finale Ergebnisse zum 04.03.2022 erwartet.“</i></p> <p>Zur TALON-Studie möchte die Novartis Pharma GmbH ergänzen, dass Brolucizumab bzw. Aflibercept in einem Treat-to-Control-Schema eingesetzt werden, das wie folgt definiert ist:</p> <ul style="list-style-type: none">• Initiierungsphase: 3 Injektionen im Abstand von jeweils 4 Wochen gefolgt von einer weiteren Injektion im Abstand von 8 Wochen.• Treat-to-Control-Phase: Anpassung der Behandlungsintervalle in Vierwochenschritten (erlaubte Spanne 4 bis 16 Wochen). <p>Zur Verfügbarkeit der Studienergebnisse ist anzumerken, dass die Rekrutierung der TALON-Studie aufgrund der SARS-CoV-2-</p>	<p>[...] Vor dem Hintergrund, dass durch die noch laufende, doppelblinde, multizentrische RCT TALON vergleichende klinische Daten erwartet werden, die für die Nutzenbewertung von Brolucizumab in der vorliegenden Indikation grundsätzlich relevant sind, ist es gerechtfertigt, die Geltungsdauer des vorliegenden Beschlusses zeitlich zu befristen. Die TALON Studie vergleicht Brolucizumab mit Aflibercept über eine Behandlungsdauer von 64 Wochen. Die Studie wird laut Angaben des pharmazeutischen Unternehmers voraussichtlich im 1. Quartal 2023 abgeschlossen sein.</p> <p>Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die Ergebnisse der TALON Studie zu Brolucizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt werden. [...]</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Pandemie und einer Überarbeitung der Studienunterlagen vorübergehend unterbrochen wurde. Derzeit ist noch unklar, wann die Rekrutierung wiederaufgenommen werden kann. Die Verfügbarkeit der Ergebnisse wird sich dadurch jedoch verzögern. Das Studienende (Last Patient Last Visit) wird nicht wie ursprünglich geplant am 4. März 2022 liegen, sondern wird für den 4. Oktober 2022 erwartet. Derzeit wird davon ausgegangen, dass der Datenbankschluss zum 29. November 2022 erfolgen kann, die finalen Ergebnisse würden damit frühestens im zweiten Quartal 2023 vorliegen. Die Angaben zur Verfügbarkeit der Ergebnisse werden derzeit im Studienregister clinicaltrials.gov entsprechend aktualisiert (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04005352).</p> <p>Fazit:</p> <p>Die TALON-Studie sieht ein Treat-to-Control-Schema vor, das für beide Studienarme Behandlungsintervalle von 4 bis 16 Wochen zulässt. Aufgrund der vorübergehenden Unterbrechung der Rekrutierung werden die Ergebnisse der TALON-Studie voraussichtlich frühestens im ersten Quartal 2023 vorliegen.</p>	

Behandlungsintervall

Das IQWiG schreibt in seiner Nutzenbewertung auf Seite 12 zur Behandlungshäufigkeit von Brolucizumab: „Der pU gibt für Brolucizumab für das 1. Jahr eine Anzahl von 5 bis 7 Behandlungen und für die Folgejahre 1 bis 6 Behandlungen pro Jahr an. Anders als in der Fachinformation von Brolucizumab [12] beschrieben geht der pU dabei bei den Untergrenzen offenbar von einem Treat-and-Extend-Schema aus [...]. Demnach verlängert er bei Patientinnen und Patienten ohne Krankheitsaktivität das 3-monatige Behandlungsintervall sukzessive um jeweils 1 weiteren Monat, was zu abweichenden Anzahlen bei den Untergrenzen sowohl für das 1. Jahr als auch für die Folgejahre führt. Gemäß Fachinformation wird eine Beurteilung der Krankheitsaktivität 16 Wochen (4 Monate) nach Behandlungsbeginn vorgeschlagen. Bei Patienten mit Krankheitsaktivität sollte eine Behandlung alle 8 Wochen (2 Monate) in Betracht gezogen werden. Bei Patienten ohne Krankheitsaktivität sollte eine Behandlung alle 12 Wochen (3 Monate) in Betracht gezogen werden. Eine sukzessive Erweiterung des Behandlungsintervalls im Sinne eines Treat-and-Extend-Schemas ist laut Fachinformation hierbei also nicht vorgesehen. Dadurch ergibt sich abweichend von den Angaben des pU eine Anzahl von mindestens 6 Behandlungen im 1. Jahr bzw. von mindestens 4 Behandlungen je Folgejahr.“

Die Novartis Pharma GmbH möchte hierzu anmerken, dass zwar ein Treat-and-Extend-Schema nicht wortwörtlich in der Fachinformation zu Brolucizumab genannt wird. Die Behandlungsintervalle können laut Fachinformation jedoch nach ärztlichem Ermessen zusätzlich weiter individualisiert werden (1). Diese Individualisierung kann dahingehend verstanden werden, dass die Intervalle von Injektion zu Injektion jeweils erweitert werden können. Damit liegt die Untergrenze der Injektionszahl bei

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

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z. B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>5 Injektionen im ersten Behandlungsjahr und bei 1 Injektion in den Folgejahren. Bei Krankheitsaktivität ist laut Fachinformation nach dem Upload ein Intervall von zwei Monaten vorgesehen. Die Obergrenze der Injektionszahl liegt daher bei 7 Injektionen im ersten Jahr und bei 6 Injektionen in den Folgejahren (Abbildung 1).</p> <p>Das IQWiG führt zur Behandlungshäufigkeit von Aflibercept Folgendes aus: <i>„Für Aflibercept gibt der pU für das 1. Jahr eine Anzahl von 6 bis 7 Behandlungen und für die Folgejahre 3 bis 6 Behandlungen pro Jahr an. Dabei entnimmt er der Fachinformation [11], dass Behandlungsintervalle von mehr als 4 Monaten zwischen den Injektionen nicht untersucht wurden. Der Fachinformation ist allerdings nicht zu entnehmen, dass Behandlungsintervalle von mehr als 4 Monaten nicht erfolgen dürfen. Folglich können nach der Initiierungsphase zur Aufrechterhaltung des funktionellen und / oder morphologischen Befundes Gaben in 2-monatigen Intervallen gemäß eines Treat-and-Extend-Schemas in bis zu 4-wöchigen Schritten verlängert werden. Dadurch ergibt sich abweichend von den Angaben des pU eine Anzahl von mindestens 1 Behandlung in den Folgejahren.“</i></p> <p>Die Novartis Pharma GmbH versteht den in Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ der Fachinformation zu Aflibercept enthaltenen Hinweis (<i>„Behandlungsintervalle von mehr als 4 Monaten zwischen den Injektionen wurden nicht untersucht“</i>) als klare Empfehlung, die Intervalle nicht über 4 Monate hinaus zu verlängern (2). Bei Anwendung eines maximalen</p>	<p><i>Zu Brolucizumab:</i> Entsprechend den Angaben in der Fachinformation wird die Behandlung mit drei Injektionen im Abstand von 4 Wochen initiiert. Nach 16 Wochen wird eine Behandlungskontrolle vorgeschlagen. Bei Patienten ohne Krankheitsaktivität sollte dann eine Behandlung alle 12 Wochen und bei Patienten mit Krankheitsaktivität eine Behandlung alle 8 Wochen in Betracht gezogen werden.</p> <p><i>Zu Aflibercept:</i> Die Behandlung mit Aflibercept wird mit drei aufeinanderfolgenden monatlichen Injektionen initiiert; gefolgt von einem Behandlungsintervall von zwei Monaten. Dieses Behandlungsintervall kann aufrechterhalten werden oder wird in einem „Treat & Extend“-Dosierungsschema um 2 - 4 Wochen verlängert.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
<p>Behandlungsintervalls von 4 Monaten ergibt sich dann wie im Dossier dargestellt eine Untergrenze von 3 Injektionen in den Folgejahren (Abbildung 1).</p> <p>Erstes Jahr</p> <table border="1"> <tr><th>Monat</th><th>1</th><th>2</th><th>3</th><th>4</th><th>5</th><th>6</th><th>7</th><th>8</th><th>9</th><th>10</th><th>11</th><th>12</th></tr> <tr><td>Brolucizumab Min</td><td>■</td><td>■</td><td>■</td><td></td><td>■</td><td>■</td><td>■</td><td></td><td>■</td><td>■</td><td>■</td><td></td></tr> <tr><td>Brolucizumab Max</td><td>■</td><td>■</td><td>■</td><td></td><td>■</td><td>■</td><td>■</td><td></td><td>■</td><td>■</td><td>■</td><td></td></tr> <tr><td>Aflibercept Min</td><td>■</td><td>■</td><td>■</td><td></td><td>■</td><td></td><td>■</td><td>■</td><td></td><td>■</td><td>■</td><td>■</td></tr> <tr><td>Aflibercept Max</td><td>■</td><td>■</td><td>■</td><td></td><td>■</td><td></td><td>■</td><td>■</td><td></td><td>■</td><td>■</td><td>■</td></tr> </table> <p>Zweites Jahr</p> <table border="1"> <tr><th>Monat</th><th>1</th><th>2</th><th>3</th><th>4</th><th>5</th><th>6</th><th>7</th><th>8</th><th>9</th><th>10</th><th>11</th><th>12</th></tr> <tr><td>Brolucizumab Min</td><td></td><td></td><td>■</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>■</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Brolucizumab Max</td><td></td><td>■</td><td></td><td>■</td><td></td><td>■</td><td></td><td>■</td><td></td><td>■</td><td></td><td>■</td></tr> <tr><td>Aflibercept Min</td><td></td><td></td><td>■</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>■</td><td></td><td></td><td></td><td>■</td></tr> <tr><td>Aflibercept Max</td><td>■</td><td></td><td>■</td><td></td><td>■</td><td></td><td>■</td><td></td><td>■</td><td></td><td>■</td><td></td></tr> </table> <p>Drittes Jahr</p> <table border="1"> <tr><th>Monat</th><th>1</th><th>2</th><th>3</th><th>4</th><th>5</th><th>6</th><th>7</th><th>8</th><th>9</th><th>10</th><th>11</th><th>12</th></tr> <tr><td>Brolucizumab Min</td><td></td><td></td><td></td><td>■</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>■</td></tr> <tr><td>Brolucizumab Max</td><td></td><td>■</td><td></td><td>■</td><td></td><td>■</td><td></td><td>■</td><td></td><td>■</td><td></td><td>■</td></tr> <tr><td>Aflibercept Min</td><td></td><td></td><td></td><td>■</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>■</td></tr> <tr><td>Aflibercept Max</td><td>■</td><td></td><td>■</td><td></td><td>■</td><td></td><td>■</td><td></td><td>■</td><td></td><td>■</td><td></td></tr> </table> <p>Viertes Jahr</p> <table border="1"> <tr><th>Monat</th><th>1</th><th>2</th><th>3</th><th>4</th><th>5</th><th>6</th><th>7</th><th>8</th><th>9</th><th>10</th><th>11</th><th>12</th></tr> <tr><td>Brolucizumab Min</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>■</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Brolucizumab Max</td><td></td><td>■</td><td></td><td>■</td><td></td><td>■</td><td></td><td>■</td><td></td><td>■</td><td></td><td>■</td></tr> <tr><td>Aflibercept Min</td><td></td><td></td><td></td><td>■</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>■</td></tr> <tr><td>Aflibercept Max</td><td>■</td><td></td><td>■</td><td></td><td>■</td><td></td><td>■</td><td></td><td>■</td><td></td><td>■</td><td></td></tr> </table> <p>Fünftes Jahr (entspricht der Angabe "Folgejahre")</p> <table border="1"> <tr><th>Monat</th><th>1</th><th>2</th><th>3</th><th>4</th><th>5</th><th>6</th><th>7</th><th>8</th><th>9</th><th>10</th><th>11</th><th>12</th></tr> <tr><td>Brolucizumab Min</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>■</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Brolucizumab Max</td><td></td><td>■</td><td></td><td>■</td><td></td><td>■</td><td></td><td>■</td><td></td><td>■</td><td></td><td>■</td></tr> <tr><td>Aflibercept Min</td><td></td><td></td><td></td><td>■</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>■</td></tr> <tr><td>Aflibercept Max</td><td>■</td><td></td><td>■</td><td></td><td>■</td><td></td><td>■</td><td></td><td>■</td><td></td><td>■</td><td></td></tr> </table> <p>Abbildung 1: Behandlungsintervalle für Brolucizumab und Aflibercept</p>	Monat	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Brolucizumab Min	■	■	■		■	■	■		■	■	■		Brolucizumab Max	■	■	■		■	■	■		■	■	■		Aflibercept Min	■	■	■		■		■	■		■	■	■	Aflibercept Max	■	■	■		■		■	■		■	■	■	Monat	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Brolucizumab Min			■						■				Brolucizumab Max		■		■		■		■		■		■	Aflibercept Min			■					■				■	Aflibercept Max	■		■		■		■		■		■		Monat	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Brolucizumab Min				■								■	Brolucizumab Max		■		■		■		■		■		■	Aflibercept Min				■								■	Aflibercept Max	■		■		■		■		■		■		Monat	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Brolucizumab Min									■				Brolucizumab Max		■		■		■		■		■		■	Aflibercept Min				■								■	Aflibercept Max	■		■		■		■		■		■		Monat	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Brolucizumab Min							■						Brolucizumab Max		■		■		■		■		■		■	Aflibercept Min				■								■	Aflibercept Max	■		■		■		■		■		■		
Monat	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Brolucizumab Min	■	■	■		■	■	■		■	■	■																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
Brolucizumab Max	■	■	■		■	■	■		■	■	■																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
Aflibercept Min	■	■	■		■		■	■		■	■	■																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Aflibercept Max	■	■	■		■		■	■		■	■	■																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Monat	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Brolucizumab Min			■						■																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Brolucizumab Max		■		■		■		■		■		■																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Aflibercept Min			■					■				■																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Aflibercept Max	■		■		■		■		■		■																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
Monat	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Brolucizumab Min				■								■																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Brolucizumab Max		■		■		■		■		■		■																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Aflibercept Min				■								■																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Aflibercept Max	■		■		■		■		■		■																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
Monat	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Brolucizumab Min									■																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Brolucizumab Max		■		■		■		■		■		■																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Aflibercept Min				■								■																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Aflibercept Max	■		■		■		■		■		■																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
Monat	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Brolucizumab Min							■																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
Brolucizumab Max		■		■		■		■		■		■																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Aflibercept Min				■								■																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Aflibercept Max	■		■		■		■		■		■																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Fazit:</p> <p>Die Fachinformation zu Brolucizumab sieht bei Patienten ohne Krankheitsaktivität nach dem Upload ein Behandlungsintervall von 3 Monaten vor, das darüber hinaus nach ärztlichem Ermessen zusätzlich weiter individualisiert werden kann, auch über 3 Monate hinaus. Damit liegt die Untergrenze der Injektionszahl bei 5 Injektionen im ersten Behandlungsjahr und bei 1 Injektion in den Folgejahren.</p> <p>Die Fachinformation zu Aflibercept sieht nach Upload ein zweimonatiges Behandlungsintervall oder ein Treat-and-Extend-Schema vor. Die Novartis Pharma GmbH versteht den darin enthaltenen Hinweis auf fehlende Daten zu Behandlungsintervallen über 4 Monate als klare Empfehlung, diese nicht darüber hinaus zu verlängern. Bei Anwendung eines maximalen Behandlungsintervalls von 4 Monaten ergibt sich eine Untergrenze von 3 Injektionen in den Folgejahren.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 16, Tabelle 8	<p>Anmerkung: In Tabelle 8 auf Seite 16 des Berichts gibt das IQWiG die Jahrestherapiekosten gemäß der Angaben aus Modul 3 A wieder. Dabei sind jedoch die Angaben für Aflibercept und Ranibizumab vertauscht worden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Angaben in Tabelle 8 sollten wie folgt korrigiert werden.</p> <p>Jahrestherapiekosten Aflibercept:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erstes Jahr 7.207,68 bis 9.128,77 Euro • Folgejahre 3.603,84 bis 7.824,66 Euro <p>Jahrestherapiekosten Ranibizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erstes Jahr 9.492,56 bis 17.506,92 Euro • Folgejahre 1.356,08 bis 17.506,92 Euro 	<p>Am 28. Juli 2020 wurde dem G-BA vom IQWiG eine neue Version der Dossierbewertung des IQWiG mit der Korrektur der Jahrestherapiekosten übermittelt. Diese Version 1.1 vom 28. Juli 2020 ersetzt Version 1.0 der Dossierbewertung vom 10. Juni 2020. Das Bewertungsergebnis wurde durch die Änderungen in Version 1.1 im Vergleich zur Version 1.0 nicht beeinflusst.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Novartis. Fachinformation Beovu (Stand: 02/2020). 2020.
2. Bayer. Fachinformation Eylea 40 mg/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche (Stand: 05/2019). 2019.

5.2 Stellungnahme der Bayer Vital GmbH

Datum	<< 24.Juni 2020 >>
Stellungnahme zu	<< Brolucizumab / Beovu® >>
Stellungnahme von	<<Bayer Vital GmbH>>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Bayer Vital GmbH ist mit dem Produkt Eylea® (Aflibercept) ein Mitbewerber im Anwendungsgebiet Neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration (Augenerkrankungen) und nimmt nachfolgend Stellung zur IQWiG Bewertung vom 10.06.2020 (IQWiG Bericht – Nr. 930) im Nutzenbewertungsverfahren von Brolocizumab (Beovu®)	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>IQWiG Berichte-Nr. 930, Kapitel 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool (Seite 5ff)</p> <p>Das IQWiG stimmt mit der Vorgehensweise des pharmazeutischen Unternehmens Novartis überein, dass die fünf RCTs SEE, OSPREY, HAWK, HARRIER und TALON für die Nutzenbewertung nicht relevant seien. Als Begründung für den Ausschluss der OSPREY, HAWK und HARRIER Studien wird aufgeführt, dass die Behandlungsschemata der Vergleichswirkstoffe Aflibercept bzw. Ranibizumab in keiner der Studien denen der Fachinformationen entsprachen. Bayer ist der Ansicht, dass die Aflibercept-Applikationshäufigkeit in den o.g. Studien durchaus der Fachinformation entsprach.</p> <p>Eine Betrachtung dieser Studien wäre daher angemessen, unter anderem um sich ein genaueres Bild über die systemischen und lokalen Nebenwirkungen aller Wirkstoffe zu machen. Dies gilt, insbesondere, wenn es um potenziell substanzspezifische Nebenwirkungen geht, die nicht ausschließlich von der Applikationshäufigkeit der Komparatoren abhängen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Im Rahmen des AMNOG Prozesses sollten die Nebenwirkungen aller Substanzen in den RCTs für die Zulassung von Brolucizumab bewertet werden.</p>	<p>In den Studien OSPREY, HAWK und HARRIER wurde ein Vergleich von Brolucizumab gegenüber Aflibercept vorgenommen. Aflibercept wurde in diesen Studien nach einer Initiierungsphase, in der Aflibercept einmal monatlich für 3 Monate injiziert wurde, fix alle 8 Wochen appliziert. Die Fachinformation sieht hingegen eine individuelle Anpassung des Behandlungsintervalls basierend auf einem funktionellen und / oder morphologischen Befund vor.</p> <p>Somit wurde in keiner der identifizierten Studien die zweckmäßige Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation eingesetzt, so dass keine Daten vorliegen, aus denen der Zusatznutzen von Brolucizumab gegenüber Ranibizumab oder Aflibercept abgeleitet werden kann. Der Zusatznutzen ist demnach nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung IQWiG Berichte-Nr. 930, Kapitel 3.2.5 Jahrestherapiekosten und Kapitel 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Seite 13 und Tabelle 8, Seite 16)</p> <p>Das IQWiG hat die im Nutzendossier für Brolucizumab angegebenen Spannen der Jahrestherapiekosten für die zweckmäßigen Vergleichstherapien Aflibercept und Ranibizumab im Fließtext des Kapitels 3.2.5 korrekt aus dem Nutzendossier übernommen, aber im Kapitel 4.4. Tabelle 8 vertauscht.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Bayer schlägt vor, die Fehler in Tabelle 8 für die Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien zu korrigieren.</p>	<p>Am 28. Juli 2020 wurde dem G-BA vom IQWiG eine neue Version der Dossierbewertung des IQWiG mit der Korrektur der Jahrestherapiekosten übermittelt. Diese Version 1.1 vom 28. Juli 2020 ersetzt Version 1.0 der Dossierbewertung vom 10. Juni 2020. Das Bewertungsergebnis wurde durch die Änderungen in Version 1.1 im Vergleich zur Version 1.0 nicht beeinflusst.</p>
	<p>Anmerkung: IQWiG Berichte-Nr. 930, Kapitel 3.2.5 Jahrestherapiekosten (Seite 13ff und Tabelle 8, Seite 16)</p> <p>Das IQWiG moniert, dass die Jahrestherapiekosten von Brolucizumab und Aflibercept nicht korrekt an-gegeben wurden. Für Brolucizumab geht das IQWiG von einer Unterschätzung der Untergrenzen für die Jahrestherapiekosten im ersten Jahr sowie in den Folgejahren aus. Für Aflibercept geht das IQWiG hingegen von einer Überschätzung der Untergrenzen der Jahrestherapiekosten für die Folgejahre aus. Laut</p>	<p>Aufgrund des laut Fachinformation vorgesehenen patientenindividuellen Vorgehens bezüglich der Anpassung der Behandlungsintervalle werden im vorliegenden Beschluss nur die möglichen Ober- und Untergrenzen der Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt.</p> <p>Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z. B. aufgrund von Nebenwirkungen oder</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Berechnungen von Bayer belaufen sich die <u>Untergrenzen</u> der Jahrestherapiekosten für Aflibercept wie folgt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Aflibercept Kosten 1.Jahr: 6.222.78 € 2. Aflibercept Kosten Folgejahre: 3.111.39 € <p>Vorgeschlagene Änderung: Die zutreffende Untergrenze der Kosten für Aflibercept im 1. Jahr und den Folgejahren sollten berichtigt und im G-BA Beschluss aufgeführt werden.</p>	<p>Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.</p> <p><i>Zu Aflibercept:</i> Die Behandlung mit Aflibercept wird mit drei aufeinanderfolgenden monatlichen Injektionen initiiert; gefolgt von einem Behandlungsintervall von zwei Monaten. Dieses Behandlungsintervall kann aufrechterhalten werden oder wird in einem „Treat & Extend“-Dosierungsschema um 2 - 4 Wochen verlängert.</p> <p>Jahrestherapiekosten/Patient (für ein Auge) für Aflibercept: 6.359,35 € – 7.065,94 €</p>
	<p>Anmerkung: AMNOG Dossier Modul 3, Seite 32-33: Minimale und maximale Injektionshäufigkeit für Brolucizumab im ersten Behandlungsjahr und in den Folgejahren</p> <p>Das IQWiG beanstandet, dass die im Modul 3 auf Seite 32-33 beschriebene minimale Injektionshäufigkeit in den Folgejahren nicht den Angaben der deutschen Fachinformation entspricht. Brolucizumab müsste laut der Fachinformation für die Folgejahre ab dem zweiten Jahr minimal alle 12 Wochen appliziert werden. In den klinischen Zulassungsstudien für</p>	<p>Aufgrund des laut Fachinformation vorgesehenen patientenindividuellen Vorgehens bezüglich der Anpassung der Behandlungsintervalle werden im vorliegenden Beschluss nur die möglichen Ober- und Untergrenzen der Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Brolucizumab wurden lediglich Therapieintervalle für alle 8 Wochen und alle 12 Wochen untersucht.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die minimale Injektionsfrequenz für Brolucizumab in den Folgejahren ab dem 2. Jahr sollte laut Angaben der deutschen Fachinformation im G-BA Beschluss beschrieben werden. Dementsprechend müssten die Untergrenze der Jahrestherapiekosten für Brolucizumab für die Folgejahre angepasst werden.</p>	

5.3 Stellungnahme der DOG, des BVA und der RG

Datum	30.06.2020
Stellungnahme zu	Brolucizumab - 2020-10-06-A-20-23
Stellungnahme von	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)-Mitglied der AWMF, Berufsverband der Augenärzte (BVA), Retinologische Gesellschaft (RG)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft und Retinologische Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Brolucizumab (Handelsname Beovu®, ATC-Code: S01LA05) stellt einen Wirkstoff zur Behandlung der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) dar. Das Molekül ist ein humanisiertes monoklonales single-chain-Antikörperfragment (scFv), das <i>vascular endothelial growth factor</i> (VEGF-A) inhibiert. Für das Fusionsprotein sind die variable Region einer leichten und einer schweren Kette (<i>variable region fragment</i>) kombiniert, die zu den menschlichen Kappa- und VH3-Subtypen gehören. Die Ketten sind über einen flexiblen Glycin/Serin-Linker verbunden, der 21 Aminosäuren umfasst. Das Molekül Brolucizumab wird in <i>E. coli</i> produziert. Es weist einen zusätzlichen N-terminalen Methionin-Rest auf der leichten Kette auf, sodass es sich in dieser Region vom Human-Immunglobulin unterscheidet [1].</p> <p>Es handelt sich bei Brolucizumab um das erste Einzelketten-Antikörperfragment überhaupt, das therapeutisch am Menschen zum Einsatz kommt. Der Wirkstoff ist mit einem Molekulargewicht von 26 kiloDalton kompakter als die bisher verwendeten VEGF-Inhibitoren. In den Zulassungsstudien wurde eine aktive Wirkstoffkonzentration von 120 mg/ml, entsprechend 6 mg auf ein Injektionsvolumen von 50 µl verwendet [2,3].</p> <p>Wie pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG richtig feststellen, gibt es bisher keine Studie, die Brolucizumab mit anderen Präparaten in der exakt übereinstimmenden</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Somit wurde in keiner der identifizierten Studien die zweckmäßige Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation eingesetzt, so</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Studien oft nur kurz ist [5]: Mögliche Unterschiede aufgrund der Wiederbehandlungsstrategien können erst nach den ersten 12 Monaten der Behandlung zunehmend erkennbar werden, unter anderem weil – schon angesichts der identischen Upload-Phase von 3 Behandlungen zum Therapiestart – die Streuung der Anzahl verabreichter Medikamente erst im Verlauf zunimmt.</p> <p>2. Aussagekräftige Studiendaten wären hilfreich gewesen, um eine bessere Einordnung in Relation zu den Vergleichspräparaten gemäß deren Fachinformationen zu erlauben. Theoretische Modelle können diese Lücke nicht füllen [6,7]. Zudem können auch die morphologischen Daten nicht für einen indirekten Vergleich herangezogen werden, weil sich die Intervalle gemäß des Studiendesigns in Bezug auf die letzte Medikamentengabe für die Beobachtungspunkte (Read-out primary outcome) zwischen Aflibercept und Brolocizumab unterschieden [2]. Analysen und Daten aller korrespondierenden Subgruppen der HAWK- (NCT 02307682) und HARRIER- (NCT 02434328) Studie wurden zudem bislang noch nicht vollumfänglich veröffentlicht.</p> <p>Obwohl für Brolocizumab bisher von keinem relevanten Zusatznutzen bezüglich des funktionellen Verlaufs in einem Zeitraum von zwei Jahren ausgegangen werden kann bzw. keine Aussage im Vergleich zu Aflibercept und Ranibizumab zum aktuellen Zeitpunkt möglich ist, begrüßen es die wissenschaftlichen Fachgesellschaften, dass eine weitere</p>	<p>Dem Beschluss liegen keine geeigneten vergleichenden Daten von Brolocizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zugrunde. Vor dem Hintergrund, dass durch die noch laufende, doppelblinde, multizentrische RCT TALON vergleichende klinische Daten erwartet werden, die für die Nutzenbewertung von Brolocizumab in der vorliegenden Indikation grundsätzlich relevant sind, ist es gerechtfertigt, die Geltungsdauer des vorliegenden Beschlusses zeitlich zu befristen. [...]</p> <p>Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die Ergebnisse der TALON Studie zu Brolocizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt werden.</p>

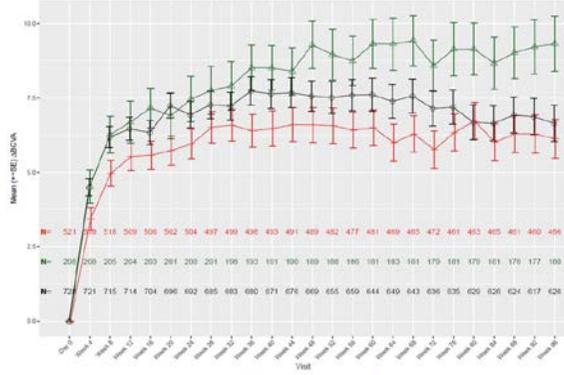
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>effektive Alternative z.B. für Patienten mit mangelnder Wirksamkeit bei anderen Präparaten zur Verfügung steht. Bezüglich des morphologischen Ansprechens weisen die Zulassungsstudien von Brolocizumab auf die Möglichkeit eines stärkeren Effekts gegenüber dem Komparator hin, z.B. mit einer geringeren zentralen Netzhautdicke in der optischen Kohärenztomographie (OCT) zum Zeitpunkt 16 Wochen bei bis dahin identischer Dosierung beider Präparate. Allerdings müssen zukünftige Studien zeigen, ob und wann eventuelle Unterschiede klinisch relevant sind.</p> <p>3. Leider wird in der Nutzenbewertung (IQWiG Bericht Nr. 930, Abschnitt 3.2.1 Behandlungsdauer) nicht die vollständige Information der Fachinformation berücksichtigt, die zum einen die initiale Gabe von 3 Dosen (Injektion alle 4 Wochen) beschreibt, aber die individuelle Festlegung der Behandlungsintervalle vorsieht. Über die angedachten Intervalle von 12 Wochen und 8 Wochen hinaus, „kann der Arzt die Behandlungsintervalle je nach Krankheitsaktivität individualisieren“ [8]. Das IQWiG stellt dagegen fest, dass „eine sukzessive Erweiterung des Behandlungsintervalls im Sinne eines Treat-and-Extend-Schemas [...] laut Fachinformation hierbei also nicht vorgesehen“ sei. Die Fachgesellschaften können sich - angesichts der großen Heterogenität der individuellen Verläufe - weder den Abschätzungen der Untergrenzen durch den pharmazeutischen Unternehmer anschließen (5-7), noch der vom IQWiG genannten Mindestzahlen (6 IVOMs im 1.</p>	<p>Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z. B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft und Retinologische Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Jahr, 4 IVOMs im Folgejahr) zustimmen. Im begründeten Einzelfall sind explizit auch längere Intervalle und häufigere Wiederbehandlungen gemäß der Fachinformation möglich und empfohlen [4].</p> <p>4. Die Fachgesellschaften haben in ihrer Stellungnahme den Hinweis auf eine erhöhte Rate von nicht-infektiösen intraokularen Entzündungen gegeben [4]. Nach der Markteinführung in den USA im Herbst 2019 wurden intraokulare Entzündungen sowie Fälle retinaler Vaskulitis mit und ohne Gefäßokklusionen berichtet [9-11]. Ein unabhängiger <i>Post-hoc Safety-Review</i> korrigierte die Zahlen von retinaler Vaskulitis und retinalem Gefäßverschluss nach Brolicizumab in den Zulassungsstudien nach oben [12]. Hier erfolgte eine Einschätzung anhand der bildgebenden Daten aus den Studien, obwohl diese nicht auf die Erfassung entsprechender Nebenwirkungen ausgerichtet war. Die Inzidenz intraokularer Entzündungen lag demnach unter Brolicizumab bei 4,6% (Publikation [2]: 4,4%). Trotz einer geringen Häufigkeit eines moderaten Sehverlusts (≥ 15 Buchstaben) im Zusammenhang mit diesen Entzündungen, wurden Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen identifiziert: Von 1.088 Patienten, die mit Brolicizumab behandelt wurden, wiesen 23 (2,1%) intraokulare Entzündungen, retinale Vaskulitis und retinale Gefäßverschlüsse auf. 30% dieser Patienten hatten einen</p>	<p>Der Hinweis wird zur Kenntnis genommen, hat jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft und Retinologische Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>moderaten Sehverlust, 22% entwickelten einen schweren Sehverlust (≥ 30 Buchstaben). In der Aflibercept-Gruppe (n=729) wurden 8 (1,1%) Patienten mit intraokularer Entzündung, retinaler Vaskulitis und/oder retinalen Gefäßverschluss identifiziert, 12,5% dieser Patienten erlitten einen moderaten Sehverlust.</p> <p>Die Gesamtrate von Patienten mit einem mäßigen bzw. schweren Sehverlust unterschied sich - ohne Betrachtung der Entzündungsereignisse - zwischen der Aflibercept- (7,7%, 56/729) und den Brolucizumab-Gruppen (7,4%, 81/1.088) kaum.</p> <p>Für die Ärzte und Patienten ist die die Information wichtig, dass der Großteil (74 %) der entzündlichen Ereignisse in den ersten 6 Monaten nach Beginn der Brolucizumab-Therapie beobachtet wurde. Aktuell stehen noch keine Informationen zur Verfügung, die ein individuell erhöhtes Risiko für eine Vaskulitis oder Gefäßokklusion vorhersagen oder ausschließen könnten. Alle Patienten müssen daher vor einer Behandlung über das erhöhte Risiko – gerade auch angesichts verfügbarer Therapiealternativen – im Rahmen des Aufklärungsgesprächs informiert werden.</p> <p>Bisher ist der zugrundeliegende Mechanismus für die Entzündungen unbekannt [13,14]. Unter den Behandlung-naiven Patienten der Zulassungsstudie wiesen bereits 37% (369/1.067) bzw. 47% (345/712) Antikörper gegen den Wirkstoff auf; für 8% (57/713) bzw. 30% (105/354) werden im Summary Report neutralisierende Antikörper beschrieben [15]. Unklar ist, ob diese Antikörper bei der</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Entwicklung der intraokularen Entzündungen bei einem vergleichsweise kleinen Anteil der behandelten Patienten eine Rolle spielen.</p> <p>Abb. 1: Der Antikörperstatus zeigte für die Brolicizumab-Arme einen Zusammenhang mit einem schlechteren Visusverlauf [15]</p> <p><i>Figure 1: Anti-brolucizumab Antibody Status and ΔBCVA in nAMD Patients Treated with 6 mg Brolucizumab and 2 mg Afibercept - Combined Data from Studies RTH258-C001 and RTH258-C002 (Reviewer's Analyses)</i></p>  <p>5. Das IQWiG (IQWiG Bericht Nr. 930, Abschnitt 3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat in seinem Bericht bereits zu Recht angemerkt, dass die IVOM-Frequenz für die verfügbaren Präparate aus den bestehenden Studiendaten nicht korrekt abgeschätzt werden kann und dass falsche Mindestkosten</p>	<p>Aufgrund des laut Fachinformation vorgesehenen patientenindividuellen Vorgehens bezüglich der Anpassung der Behandlungsintervalle werden im vorliegenden Beschluss nur die möglichen Ober- und Untergrenzen der Kosten <u>für das erste Behandlungsjahr</u> dargestellt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zugrunde gelegt wurden. Insbesondere für längere Verläufe existieren keine validen Daten. Die Abschätzung der Kosten muss die unterschiedlichen Wiederhandlungsstrategien berücksichtigen [4], für die es - insbesondere mit längeren Verläufen - kaum aussagekräftige Daten gibt, wie viele IVOMs pro Patient über die Jahre erforderlich sind bzw appliziert werden. Auch für die Komparatoren kann keine feste Anzahl angenommen werden.</p> <p>Für Brolocizumab und die Alternativpräparate gibt es für einige Kassen und Regionen außerdem Rabattverträge, deren verhandelte Arzneimittelkosten nicht öffentlich sind. Festlegungen und Verhandlungen sollten außerdem berücksichtigen, dass der Eintritt von Biosimilars im Bereich der anti-VEGF-Therapie bevorsteht.</p> <p>Die unter 4. beschriebene höhere Rate von Entzündungsereignissen dürfte mit etwas höheren Folgekosten aufgrund zusätzlicher Kontrolluntersuchungen und antientzündlicher Medikamente verbunden sein.</p> <p>Angesichts der Unsicherheiten und offenen Fragen bleibt zu überlegen, ob nicht versorgungsnahe Daten mit qualitativ ausreichenden Methoden zum Zwecke der Nutzenbewertung generiert, analysiert und herangezogen werden sollten [15].</p>	<p>Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben.</p> <p>Für die vorgenommenen Kontrolluntersuchungen fallen bei allen Therapieoptionen Kosten an [...]. Häufigkeit und Art der eingesetzten Untersuchung kann patientenindividuell unterschiedlich sein. Aufgrund der individuellen Festlegung der Kontrollintervalle durch den behandelnden Arzt / die behandelnde Ärztin können die entstehenden Kosten nicht quantifiziert werden.</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft und Retinologische Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>6. Die angegebene Abbruchrate (IQWiG Bericht Nr. 930, Abschnitt 3.2.6 Versorgungsanteile) spiegelt nicht die Daten der Versorgungsforschung wider. Es macht keinen Sinn, die Abbruchrate von <10% aus einer prospektiven klinischen Studie für die Kalkulationen zugrunde zu legen. Abrechnungsdaten der Kassen und Registerstudien dürften belegen, dass die Therapie bisher bereits in den ersten Jahren zu einem zweistelligen Prozentsatz abgebrochen oder zumindest ausgesetzt wurde [17,18].</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Literaturverzeichnis

1. Nguyen QD, Das A, Do DV, et al. Brolucizumab: Evolution through Preclinical and Clinical Studies and the Implications for the Management of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2020;127(7):963-976. doi:10.1016/j.ophtha.2019.12.031
2. Dugel PU, Koh A, Ogura Y, et al. HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2020;127(1):72-84. doi:10.1016/j.ophtha.2019.04.017
3. Dugel PU, Singh RP, Koh A, et al. HAWK and HARRIER: 96-Week outcomes from the phase 3 trials of brolucizumab for neovascular age-related macular degeneration [published online ahead of print, 2020 Jun 20]. *Ophthalmology*. 2020;S0161-6420(20)30570-4. doi:10.1016/j.ophtha.2020.06.028
4. DOG, RG und BVA. Stellungnahme der DOG, der RG und des BVA zur Anti-VEGF Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. *Ophthalmologie* 2020 <https://doi.org/10.1007/s00347-020-01117-2>
5. Li E, Donati S, Lindsley KB, Krzystolik MG, Virgili G. Treatment regimens for administration of anti-vascular endothelial growth factor agents for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;5(5):CD012208. Published 2020 May 5. doi:10.1002/14651858.CD012208.pub2
6. Agostini H, Mulyukov Z, Tsilimbaris M, et al. Comparison of the Efficacy of Brolucizumab with Natural Disease Progression in Wet AMD Using Clinical Data from the Phase III HAWK and HARRIER Trials and Modelled Placebo Data [published online ahead of print, 2020 Feb 26]. *Curr Eye Res*. 2020;1-4. doi:10.1080/02713683.2020.1731832
7. Caruso A, Füh M, Alvarez-Sánchez R, et al. Ocular Half-Life of Intravitreal Biologics in Humans and Other Species: Meta-Analysis and Model-Based Prediction. *Mol Pharm*. 2020;17(2):695-709. doi:10.1021/acs.molpharmaceut.9b01191
8. Fachinformation Beovu® Injektionslösung in einer Fertigspritze, Beovu® Injektionslösung, 022909-49671, Novartis Pharma GmbH
9. Baumal CR, Spaide RF, Vajzovic L, et al. Retinal vasculitis and intraocular inflammation after intravitreal injection of brolucizumab [published online ahead of print, 2020 Apr 25]. *Ophthalmology*. 2020;S0161-6420(20)30371-7. doi:10.1016/j.ophtha.2020.04.017
10. Jain A, Chea S, Matsumiya W, et al. Severe vision loss secondary to retinal arteriolar occlusions after multiple intravitreal brolucizumab administrations. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2020;18:100687. Published 2020 Apr 2. doi:10.1016/j.ajoc.2020.100687
11. Haug SJ, Hien DL, Uludag G, et al. Retinal arterial occlusive vasculitis following intravitreal brolucizumab administration. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2020;18:100680. Published 2020 Mar 31. doi:10.1016/j.ajoc.2020.100680
12. SRC Report. Novartis Pharma 2020 www.brolucizumab.info
13. Rosenfeld PJ, Browning DJ. Is This a 737 Max Moment for Brolucizumab? [published online ahead of print, 2020 May 25]. *Am J Ophthalmol*. 2020;S0002-9394(20)30242-7. doi:10.1016/j.ajo.2020.05.012
14. Sharma A, Kumar N, Parachuri N, et al. Brolucizumab and immunogenicity [published online ahead of print, 2020 Apr 6]. *Eye (Lond)*. 2020;10.1038/s41433-020-0853-9. doi:10.1038/s41433-020-0853-9
15. U.S. Food and Drug Administration. Center for drug evaluation and Research. Drug Approval Package: BEOVU (brolucizumab-dbl). Summary Review. Application number: 761125Orig1s000 https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/761125_Orig1_toc.cfm
16. [A19-43] Wissenschaftliche Ausarbeitung von Konzepten zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V - Rapid Report. Version 1.1 14.05.2020 <https://www.iqwig.de/de/projekte->

[ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/2019/a19-43-wissenschaftliche-ausarbeitung-von-konzepten-zur-generierung-versorgungsnaher-daten-und-deren-auswertung-zum-zwecke-der-nutzenbewertung-von-anzneimitteln-nach-35a-sqb-v-rapid-report.11901.html](https://www.g-ba.de/ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/2019/a19-43-wissenschaftliche-ausarbeitung-von-konzepten-zur-generierung-versorgungsnaher-daten-und-deren-auswertung-zum-zwecke-der-nutzenbewertung-von-anzneimitteln-nach-35a-sqb-v-rapid-report.11901.html)

17. Ehlken C, Wilke T, Bauer-Steinhusen U, Agostini HT, Hasanbasic Z, Müller S. Treatment of neovascular age-related macular degeneration patients with vascular endothelial growth factor inhibitors in everyday practice: Identification of Health Care Constraints in Germany-The PONS Study. *Retina*. 2018;38(6):1134-1144. doi:10.1097/IAE.0000000000001681
18. Ehlken C, Helms M, Böhringer D, Agostini HT, Stahl A. Association of treatment adherence with real-life VA outcomes in AMD, DME, and BRVO patients. *Clin Ophthalmol*. 2017;12:13-20. Published 2017 Dec 20. doi:10.2147/OPHTH.S151611

5.4 Stellungnahme der Allergan AG

Datum	02.07.2020
Stellungnahme zu	Brolucizumab/ Beovu®
Stellungnahme von	Allergan GmbH Stichlingstraße 1 60327 Frankfurt am Main

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Allergan GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V wurde am 15.06.2020 die Nutzenbewertung des IQWiG für Brolucizumab (Beovu®) veröffentlicht.</p> <p>Brolucizumab ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration (AMD). Das IQWiG ist in der Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, dass ein Zusatznutzen von Brolucizumab gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien Aflibercept oder Ranibizumab nicht belegt ist.</p> <p>Die Allergan GmbH, mit dem Pipelineprodukt Abicipar pegol zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neovaskulärer AMD, das sich derzeit bei der EMA in der Zulassung befindet, nimmt zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und der IQWiG-Bewertung von Brolucizumab (Beovu) nachfolgend wie folgt Stellung:</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Der pharmazeutische Unternehmer beschreibt in dem Dossier zu Brolucizumab die Auswirkungen der nAMD auf die Patienten wie folgt: „Mit Fortschreiten der Erkrankung sinkt die Lebensqualität der Patienten deutlich, Depressionen treten vermehrt auf. Symptome wie das Charles-Bonnet-Syndrom und der Verlust der Unabhängigkeit durch die nachlassende Sehkraft dürften wesentlich zur psychischen Belastung der Patienten beitragen.“</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Allergan GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Allergan GmbH stimmt der Darstellung des pharmazeutischen Unternehmers vollumfänglich zu. Aufgrund des fortschreitenden Sehverlusts der Patienten kommt es zu einer eingeschränkten Mobilität und einem erhöhten Risiko für Stürze für die Patienten. Auch Lesen und Autofahren ist für die Patienten erschwert. Diese Einschränkungen in den Aktivitäten des täglichen Lebens können zu einer geringeren Lebensqualität führen (1) und auch die psychische Gesundheit der Patienten verschlechtern, was sich bspw. in einer höheren Rate an Depressionen bei Patienten mit nAMD widerspiegelt (2, 3).</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Allergan

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 8, Zeilen 1 - 5	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG bewertet das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers zur Informationsbeschaffung als sachgerecht und identifiziert ebenfalls keine Studie, in der die zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß der aktuellen Zulassung eingesetzt wurde.</p> <p>Die Allergan GmbH stimmt diesem Vorgehen zu. In keiner der 4 Zulassungsstudien wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie Aflibercept oder Ranibizumab gemäß Fachinformation eingesetzt. Aus diesem Grund sind die Studien auch aus Sicht der Allergan GmbH nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens geeignet. Dieses Vorgehen ist zudem analog zu dem Vorgehen in dem Nutzenbewertungsverfahren von Aflibercept. Die Studien VIEW 1 und VIEW 2 wurden auch hier aufgrund der nicht dem Zulassungsstatus entsprechenden fixen monatlichen Gabe von Ranibizumab von der Bewertung ausgeschlossen (4).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: -</p>	<p>In keiner der identifizierten Studien wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation eingesetzt, so dass keine Daten vorliegen, aus denen der Zusatznutzen von Brolocizumab gegenüber Ranibizumab oder Aflibercept abgeleitet werden kann. Der Zusatznutzen ist demnach nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Allergan

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 9, Zeile 12 - 20	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG bestätigt den vom pharmazeutischen Unternehmer identifizierten therapeutischen Bedarf. So wird beschrieben, dass häufige intravitreale Kontrollen und Injektionen notwendig sind, was eine Belastung für Patientinnen und Patienten sowie die Leistungserbringer darstellt, wodurch es wiederum zu einer Unterversorgung und geringen Adhärenz kommen kann. Es besteht ein Bedarf für „eine innovative und effiziente Therapie ab, die schnell und langanhaltend die Flüssigkeit im Auge und die Anzahl der benötigten Injektionen reduziert“.</p> <p>Dieser Einschätzung stimmt die Allergan GmbH zu. Zwar stellen Anti-VEGF Behandlungen, wie Aflibercept und Ranibizumab, eine effiziente Behandlungsoption von Patientinnen und Patienten mit nAMD dar, jedoch sind häufige intravitreale Injektionen mit variierenden und damit ggf. schwer planbaren Therapieintervallen sowie Kontrollen notwendig. Dies kann zu einer sich verschlechternden Adhärenz der Patienten führen und in der Folge die Therapieergebnisse negativ beeinflussen (5). Dies wird in verschiedenen Studien belegt, nach denen suboptimale Ergebnisse in der realen Versorgungssituation erzielt werden, die mit geringen</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Allergan

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapieadhärenz und/ oder einer Unterversorgung der Patienten assoziiert sind (6-8).</p> <p>Eine Therapie mit Wirkstoffen mit einer langanhaltenden Wirkdauer, die eine längere und auch planbarere Injektionsintervalle für die Patienten und Ärzte ermöglichen sowie zugleich eine gute Wirksamkeit in Bezug auf die Sehschärfe und die anderen relevanten anatomischen Parameter im Versorgungsalltag zeigen, ist daher eines der wichtigsten Therapieziele in der Behandlung von Patienten mit nAMD.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: -</p>	

Literaturverzeichnis

1. Pauleikhoff D, Scheider A, Wiedmann P, Gelissen F, Scholl HPN, Roider I, et al. Neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration in Deutschland. *Der Ophthalmologe*. 2008;106(3):242.
2. Soubrane G, Cruess A, Lotery A, Pauleikhoff D, Monès J, Xu X, et al. Burden and Health Care Resource Utilization in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Findings of a Multicountry Study. *Archives of Ophthalmology*. 2007;125(9):1249-54.
3. Casten R, Rovner B. Depression in Age-Related Macular Degeneration. *J Vis Impair Blind*. 2008;102(10):591-9.
4. Bundesausschuss. G. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V - Aflibercept. 2013.
5. Heimes B, Gunnemann F, Ziegler M, Gutfleisch M, Spital G, Pauleikhoff D, et al. Compliance von Patienten mit altersabhängiger Makuladegeneration unter Anti-VEGF-Therapie. *Der Ophthalmologe*. 2016;113(11):925-32.
6. Ehlken C, Helms M, Böhringer D, Agostini HT, Stahl A. Association of treatment adherence with real-life VA outcomes in AMD, DME, and BRVO patients. *Clinical ophthalmology (Auckland, NZ)*. 2018;12:13-20.
7. Chong V. Ranibizumab for the treatment of wet AMD: a summary of real-world studies. *Eye*. 2016;30(2):270-86.
8. Framme C, Eter N, Hamacher T, Hasanbasic Z, Jochmann C, Johnson KT, et al. Aflibercept for Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration in Routine Clinical Practice in Germany: Twelve-Month Outcomes of PERSEUS. *Ophthalmology Retina*. 2018;2(6):539-49.

5.5 Stellungnahme des vfa

Datum	06.07.2020
Stellungnahme zu	Brolucizumab (Beovu®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Juni 2020 eine vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Brolocizumab (Beovu®) von Novartis Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Brolocizumab ist zugelassen bei Erwachsenen zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD).</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA die Wirkstoffe Ranibizumab oder Aflibercept fest.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung den Zusatznutzen als nicht belegt an. Ein Zusatznutzen wurde vom Hersteller nicht beansprucht, der ebenfalls keine geeigneten Studien entsprechend einem zugelassenen Behandlungsschemas für die zweckmäßige Vergleichstherapie identifiziert.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ mit dem Stand vom Juni 2015 zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

hier: Wirkstoff Brolucizumab (D-514)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 27. Juli 2020
von 15:01 Uhr bis 15:25 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Herr Dr. Kress
Herr Dr. Wasmuth
Herr Dr. Rose
Herr Dr. Streich

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bayer Vital GmbH:**

Frau Dr. Scholz
Herr Dr. Dintsios

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Allergan GmbH:**

Herr Kirchmann
Frau Mrosowsky

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft e. V.:**

Frau Prof. Dr. Ziemssen
Herr Prof. Dr. Pauleikhoff

Angemeldeter Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 15:01 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, genau eine Minute zu spät, aber immer noch in der Zeit. Ich begrüße Sie herzlich im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses, Stellungnahmeverfahren Brolicizumab zur Behandlung der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration. Basis der heutigen mündlichen Anhörung im Stellungnahmeverfahren ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 10. Juni dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben: Novartis Pharma GmbH als pharmazeutischer Unternehmer, die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e. V. – der Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V. – und die Retinologische Gesellschaft e. V., Bayer Vital, Allergan GmbH und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst, weil wir Wortprotokoll führen, die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Novartis Pharma müssten Herr Dr. Kress, Herr Dr. Wasmuth, Herr Dr. Rose und Herr Dr. Streich da sein. – Danke. Herr Prof. Dr. Ziemssen und Herr Prof. Dr. Pauleikhoff müssten für die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft da sein. – Ja. Frau Dr. Scholz und Herr Dr. Dintsios müssten für Bayer Vital hier sein. – Danke schön. Für Allergan müssten Herr Kirchmann – er ist noch nicht da – und Frau Mrosowsky hier sein. – Danke schön. Herr Rasch ist immer noch da. Es ist schön, dass Sie bei uns bleiben, Herr Rasch, draußen ist es schwül. Hier ist es angenehmer, als draußen vor der Tür. Ist noch jemand dabei, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall.

Dann können wir beginnen. Ich würde dem pharmazeutischen Unternehmer zunächst die Möglichkeit geben, zur Dossierbewertung des IQWiG und zu den aus seiner Sicht wesentlichen Punkten Stellung zu nehmen, und dann gehen wir in unsere übliche Frage-und-Antwort-Runde. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer – Herr Kress, bitte schön.

Herr Dr. Kress (Novartis): Danke schön, Herr Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren! Danke für die Einladung zur heutigen Anhörung. Es geht bei dieser Anhörung um Brolicizumab. Das Anwendungsgebiet ist die neovaskuläre, feuchte altersbedingte Makuladegeneration, kurz die feuchte AMD. Ich möchte meine Kollegen kurz vorstellen. Aus der Medizin sind zu meiner linken Seite die Herren Uwe Rose und Jan-Hendrik Streich und zu meiner rechten Seite Herr Timo Wasmuth zu gesundheitsökonomischen Fragestellungen. Mein Name ist Andreas Kress. Ich leite den Bereich Market Access.

Im Folgenden möchte ich kurz auf drei Punkte eingehen, die für die Bewertung von Brolicizumab wichtig sind. Das ist einmal: Wie und wo wirkt Brolicizumab? Das Zweite ist: Wie häufig soll Brolicizumab injiziert werden? Der dritte Punkt: Wie sehen wir die Studiensituation und den Zusatznutzen, der daraus abzuleiten ist?

Kurz der erste Punkt zur altersabhängigen Makuladegeneration, zur AMD: Die Erkrankung greift die Netzhaut im hinteren Bereich des Auges an, und zwar im Bereich des schärfsten Sehens. Die Veränderungen zeigen sich vor allen Dingen im Alter. Es gibt eine feuchte und eine trockene AMD. Brolicizumab ist für die feuchte Form der AMD zugelassen. Bei dieser feuchten Form der AMD bilden sich undichte Blutgefäße. Diese Gefäße wachsen in die Netzhaut ein, und dadurch wird die Funktion der Netzhaut gestört. Es führt zu einem Sehverlust bis hin zur Erblindung. Brolicizumab hemmt die Bildung dieser undichten Blutgefäße, das heißt es stabilisiert die Sehfähigkeit und kann sie oft auch verbessern.

Der zweite Punkt ist: Wie häufig soll Brovacizumab injiziert werden? Die Dosierung in der Anfangsphase ist in dem Zulassungstext genau vorgegeben. In der Behandlungsphase gibt es eine deutliche Aufforderung, individuell zu behandeln, um die Intervalle zu verlängern. In der Regel wollen Arzt und Patient genau das, nämlich größere Behandlungsintervalle. Ich zitiere einen Teil des Zulassungstextes: „Der Arzt kann die Behandlungsintervalle in Abhängigkeit der Krankheitsaktivität individualisieren.“ Dieses Individualisierungsprinzip gibt dem Arzt die Flexibilität, genau auf das Krankheitsgeschehen einzugehen und das auf die Patientenbedürfnisse anzupassen. Entscheidend ist, dass bei Brovacizumab der Arzt flexibel in der Verlängerung der Intervalle ist – bis hin zu einem Jahr. Das heißt, es ist eine Injektion pro Jahr möglich. Das bedeutet, im ersten Jahr sind das fünf bis sieben Injektionen pro Jahr und in den Folgejahren eine bis sechs.

Zum letzten Punkt der Studiensituation und dem Zusatznutzen: Es gibt zwei Zulassungsstudien: HAWK und HARRIER. Beide Studien haben die Kriterien für die Zusatznutzenbewertung leider nicht erfüllt. Deshalb kommt das IQWiG aus formalen Gründen zu der Empfehlung, keinen Anhaltspunkt für Brovacizumab zu geben. Gleichzeitig wird aber festgestellt, dass eine laufende Studie, die TALON-Studie, potenziell für die Bewertung des Zusatznutzens relevant ist. Diese ist noch nicht abgeschlossen; deshalb liegen die Ergebnisse in dieser Anhörung nicht vor. – Danke schön. Ich freue mich auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Kress, für diese Einführung. Sie haben zuletzt die TALON-Studie angesprochen. Mich würde interessieren, wann Sie mit Ergebnissen aus dieser direktvergleichenden Studie rechnen. An die Fachgesellschaften die Frage: In der eingereichten Stellungnahme sprechen Sie davon, dass es Hinweise auf eine erhöhte Rate von nichtinfektiösen, intraokularen Entzündungen bei Brovacizumab gebe. Welche Konsequenzen ergeben sich daraus für den Einsatz dieses Wirkstoffs im Vergleich zu den Therapiealternativen? Das sind die beiden Fragen, die ich zunächst stellen würde. Zunächst an Herrn Kress wegen der TALON-Studie: Ist absehbar, wann mit Daten zu rechnen ist? Dann die Fachgesellschaften.

Herr Dr. Rose (Novartis): Ich antworte gerne auf die Fragen. Zuerst zur TALON-Studie: Die TALON-Studie wird erste Ergebnisse wahrscheinlich im ersten Quartal 2022 liefern. Das sind noch einige Monate bis dahin. Zur zweiten Frage nach der Sicherheit, nach den intraokularen Entzündungen: Wir wissen alle, dass wir zwei große Zulassungsstudien gemacht haben. In diesen Zulassungsstudien sind alle Daten enthalten und liegen entsprechend vor, auch die Daten zu intraokularen Entzündungen. Es gab im Nachhinein einzelne Fallberichte, die uns in die Lage versetzt haben, diese intraokularen Entzündungen noch einmal zu differenzieren, um zu sehen, an welchem Ort sie in der Retina vorkommen, unter anderem auch in den Gefäßen. Das haben wir entsprechend aufgearbeitet. Wir haben eine Expertenkommission eingesetzt und sind im Grunde mit der Lupe darangegangen. Die hat sich das noch einmal genau angeschaut. Dieser Prozess ist transparent dargestellt. Wir sind der Meinung, Brovacizumab ist ein sehr effizientes und sicheres Arzneimittel.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rose. – Herr Ziemssen, Sie haben gerade eine Kopfbewegung gemacht. Das ist immer schon ausreichend, um das Wort zu bekommen. Bitte schön, Prof. Ziemssen.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Ich glaube, Herr Pauleikhoff wollte starten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gut. Dann machen wir es so.

Herr Prof. Dr. Pauleikhoff (DOG): Ich denke, dieser Sicherheitsaspekt ist in den Zulassungsstudien schon adressiert und in den Post-hoc-Analysen, die Herr Rose gerade nannte, noch einmal spezifiziert worden. Durch erste Fallberichte aus Amerika Ende letzten Jahres/Anfang dieses Jahres ist dieser Aspekt intensiver in den Vordergrund getreten. Diese Nebenwirkungen oder die Verläufe, die dort als Fallbeispiele beschrieben wurden, waren intensiver, als wir es bisher von anderen Anti-VEGF-Medikamenten kannten. Deshalb haben wir in unserer Stellungnahme der Fachgesellschaften darauf hingewiesen, dass man bei der Verwendung besondere Obacht auf das Auftreten solcher Nebenwirkungen haben sollte, genauso, wie wir schon erste Behandlungsempfehlungen gegeben haben, dass die Ärzte entsprechend reagieren sollten, wenn solche Dinge auftreten. Vielleicht kann Herr Ziemssen dazu noch etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Pauleikhoff. Herr Ziemssen.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Die Frage war konkret: Wie gehen wir damit um? In erster Linie bedeutet das, dass man die Patienten in einer Situation, in der wir Therapiealternativen haben, darüber informieren muss. Es gibt die Unsicherheit, dieses Ereignis in der Häufigkeit nicht ganz sicher zur Vergleichstherapie beziehen zu können. Dennoch ist es so, dass in den USA, wo die Zulassung bereits im Oktober erfolgt ist, umfangreiche Real-Life-Daten zur Verfügung stehen. Jetzt hat Corona und die ganze Situation die Anwendung verändert. Aber im Moment geht die Einschätzung in eine Richtung, dass das Ereignisse sind, die wir so von den verwandten Substanzen nicht kennen und die insofern der weiteren Nachverfolgung bedürfen. Die Aufarbeitung ist mit dem Safety-Report schon in eine gute Richtung gegangen, trotzdem muss man wahrscheinlich sagen, um das ganz zu verstehen und bewerten zu können, fehlen und die richtigen Möglichkeiten der Bildgebung, um zu sagen, wie man Vaskulitis, okklusive Ereignisse von der Pathophysiologie einordnen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Prof. Ziemssen. – Frau Bickel, KBV.

Frau Bickel: Dazu habe ich eine Frage. Sind die interokulären Entzündungen reversibel? Sind die behandelbar? Wie muss man sich das vorstellen? Ich möchte auch das aufgreifen, was Prof. Hecken eingangs gefragt hat: Wo sehen Sie den Stellenwert dieses neuen Wirkstoffs im Vergleich zu Aflibercept und Ranibizumab?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. – Herr Pauleikhoff, Sie hatte sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Pauleikhoff (DOG): Frau Bickel, ich denke, die Frage ist sehr wichtig. Es ist schwer zu sagen, wie häufig das sein wird. In den Fallbeispielen sind einige Fälle von Sehverlusten durch Gefäßverschlüsse beschrieben, die wir bisher bei anderen Anti-VEGF-Medikamenten nicht kannten. Wie häufig das ist, ist leider bisher durch die geringe Erfahrung in Deutschland, aber auch in Amerika in der Quantität nicht genau vorherzusagen. Da sind die von Herrn Ziemssen gerade genannten Subanalysen oder Reanalysen der Zulassungsstudien die einzigen verlässlichen Daten, weil da größere Patientenkohorten längere Zeit behandelt worden waren und das in dieser Kohorte letztlich relativ selten festzustellen war.

Grundlegend muss man sagen, dass die Entzündungen der Gefäße am Augenhintergrund potenziell das Sehen stark beeinträchtigen können. Von daher macht es sicherlich Sinn, was wir auch schon getan haben, einerseits den Ärzten Hinweise zu geben, dass bei den Patienten, die von vornherein Entzündungszeichen im Auge haben, möglichst nicht mit dem Medikament behandelt werden soll, oder umgekehrt, wenn im Verlauf der Behandlung Entzündungszeichen auftreten, dass man frühzeitig mit Cortison-Präparaten versucht, diese Entzündungen etwas zurückzudrängen. – Was war der zweite Teil, Frau Bickel?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel.

Frau Bickel: Mir ging es darum, ob die reversibel sind. Aber ich habe gerade mit Erschrecken gehört, dass auch Sehverlust dabei ist. Irreversibler Sehverlust?

Herr Prof. Dr. Pauleikhoff (DOG): In diesen Einzelfällen ist teilweise auch ein irreversibler Sehverlust beschrieben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel, Sie hatten sich noch einmal gemeldet. Ging es um die Irreversibilität?

Frau Bickel: Es ging um die Irreversibilität. Ich habe noch eine anschließende Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Wie erklären Sie sich, dass unter diesem Antikörperfragment diese Nebenwirkung auftritt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): PU? Wer möchte?

Herr Dr. Rose (Novartis): Ich nehme dazu gerne Stellung. Lassen Sie mich noch einmal einen Schritt zurückgehen. Ich würde gerne noch einmal auf die Zulassungsstudie eingehen. Dort hatten wir eine Spanne von interokulären Entzündungen in beiden Armen, die zwischen 1 % und etwa 4,5 % liegt. Das ist das, was wir teilweise in anderen Zulassungsstudien und im Alltag sehen können. Wenn wir uns die Relevanz für den Patienten anschauen – Herr Prof. Pauleikhoff und Herr Prof. Ziemssen sind schon darauf eingegangen – und schauen, wie die Rate der Erblindungen bzw. die Rate von Seheinbußen ist, dann sind die in beiden Armen im Grunde komplett vergleichbar. Wenn wir schauen, wie viele Patienten im Brolucizumab-Arm 15 Buchstaben oder mehr bzw. im Aflibercept-Arm verloren haben, so sind die komplett gleich. Das Gleiche gilt auch für die Patienten, die 30 Buchstaben verloren haben – um das noch einmal ein wenig einzuordnen. Man kann natürlich frühzeitig, wenn man das erkennt, entsprechend antientzündlich behandeln. Wir haben in den Studien gesehen, dass etwa 94 % der Patienten keine weiteren Beeinträchtigungen nach dem Auftreten einer interokulären Entzündung haben. Es waren, glaube ich, 9,4 %, der Patienten, die interokuläre Entzündungen aufwiesen, die noch eine Beeinträchtigung hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Noch einmal zurück zu den Klinikern: Ich hatte gefragt, wie sie den Stellenwert dieser neuen Therapie im Vergleich zu Aflibercept und Ranibizumab sehen, auch vor dem Hintergrund dieser aufgetretenen Nebenwirkungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir fangen mit Herrn Pauleikhoff an, und mit Herrn Ziemssen geht es weiter. Herr Pauleikhoff.

Herr Prof. Dr. Pauleikhoff (DOG): Ich denke, der Vorteil – wie von Herrn Rose und dem anderen Vertreter von Novartis dargestellt wurde – liegt darin, dass es deutliche Hinweise gibt, dass längere Behandlungsintervalle möglich sind. Man muss sich klarmachen, dass durch diese Behandlung, die eben beschrieben wurde, dieser Wachstumsfaktor oder letztlich dieser gefäßundichtmachende Faktor VEGF abgeblockt wird, dass diese Behandlung häufig über viele Jahre vonstattengehen muss. Wenn letztlich statt alle vier Wochen nur alle zwei oder drei Monate eine Injektion nötig wäre, wäre das für die Patienten eine deutliche Erleichterung und würde sicherlich auch die Adhärenz der Patienten deutlich verbessern. Das ist der Vorteil, den Brolucizumab potenziell hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Ziemssen.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Um nicht viel zu wiederholen: Ich glaube, es ist aktuell noch schwierig, das abschließend einzuordnen, weil – die TALON-Studie wurde angesprochen – auf der einen Seite die zur Verfügung stehenden Daten der Studien eine genaue Bewertung dieses potenziellen Zusatznutzens etwas erschweren, weil dieses Delta an mehr Zeit, das im Sinne der Patienten gewonnen wird, im Moment noch schwer zu quantifizieren ist. Das zweite betrifft die Sicherheitsereignisse. Auch das kann man zum jetzigen Zeitpunkt schlecht final einordnen. Ich glaube, dass wir froh sind, dass wir eine Möglichkeit haben, bei einigen Patienten, die Probleme, andere gesundheitliche Erkrankungen haben, die Behandlung wahrzunehmen, dass wir jetzt schon auf lange Intervalle gehen können. Wir haben über die letzten Jahre lernen müssen, dass die neovaskuläre AMD leider recht selten zur Ruhe kommt, sondern dass ein Großteil dieser Patienten fast lebenslang kontinuierlich behandelt werden muss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ziemssen. – Gibt es weitere Wortmeldungen? – Keine? – Frau Biester, IQWiG.

Frau Biester: Ich habe noch eine Wortmeldung: Wenn die Studie noch läuft, möchte ich die Chance nutzen, dass darauf hingewirkt wird, dass gute Rücklaufquoten für die Lebensqualität hergestellt werden. Das werden in der Studie Endpunkte sein, soweit ich das den Daten entnehmen konnte. Wenn, wie die Kliniker ausgeführt haben, die Reduktion von Injektionen möglicherweise der zentrale Punkt ist, wird es wichtig sein, dass man das der Studie entnehmen kann, zum Beispiel bei der Lebensqualität, bei den UE und den Nutzenendpunkten – vielleicht im Vorhinein und nicht erst hinterher an den Rücklaufquoten mäkeln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Biester. – Sonst keiner mehr? –

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Darf ich kurz dazu etwas sagen, Herr Hecken, wenn es gewünscht ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Natürlich.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Frau Biester, weil Sie es angesprochen haben, die Rücklaufquoten sind definitiv immer wichtige Punkte in den AMNOG-Verfahren. Ich glaube, dass Sie von unseren anderen Dossiers in der Regel hohe Rücklaufquoten gewohnt sind. Das ist uns ein sehr wichtiges Thema, auf das wir achten werden. Allerdings macht es COVID19

im Moment ein wenig schwierig. Aber das ist definitiv ein Thema, das uns wichtig ist und worauf wir achten werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann sind wir durch. Wir brauchen das auch nicht künstlich verlängern. Ich würde dem pU noch einmal die Möglichkeit geben – – Wir wissen jetzt, I. Quartal 2022 die ersten Daten der TALON-Studie. Wir werden mit höchster Wahrscheinlichkeit befristen müssen. Es ist klar, dass man in die Richtung geht. Spätestens dann haben Sie die Möglichkeit, wegen neuer Evidenz eine erneute Nutzenbewertung zu beantragen. Kurze Zusammenfassung des pharmazeutischen Unternehmers in Ansehung der Unwägbarkeiten, über die wir hier gesprochen haben. Wie werten Sie die letzten 20 Minuten? – Wahrscheinlich so, wie wir alle. Wir müssen im Prinzip abwarten, bis die TALON-Studie da ist. Wir müssen uns sicherlich, das war bei dem, was die Kliniker gesagt haben, klar zu bemerken, mit dem Sicherheitsprofil sorgfältig auseinandersetzen, müssen sehen, was sich an Real-World-Data über das hinaus ergibt, was wir aus den bisherigen Studiendaten wissen. Bitte schön, pharmazeutischer Unternehmer.

Herr Dr. Kress (Novartis): Die Fragen waren zum Thema Patientensicherheit. Das muss natürlich an erster Stelle stehen. Wir sind mit dem Thema proaktiv und transparent umgegangen. Es handelt sich nicht um mehr Fälle, sondern eher darum, dass man Fälle, die vorher schon identifiziert wurden, spezifisch erkennt. Dann sind diese Fälle gut behandelbar.

Die verfügbaren Zulassungsstudien können nicht herangezogen werden, weil sie die Kriterien der frühen Nutzenbewertung nicht erfüllen, aber die laufende TALON-Studie kommt potenziell infrage. 2022 wird sie abgeschlossen sein.

Vielleicht als letzten Punkt die Injektionsfrequenzen: Die liegen aufgrund des Individualisierungsprinzips im ersten Jahr bei fünf bis sieben und in den Folgejahren bei einer bis sechs Injektionen. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Kress. Herzlichen Dank an alle, die sich an dieser Anhörung beteiligt haben. Wir werden das, was hier besprochen worden ist, selbstverständlich in unsere Entscheidung einbeziehen. Dann können wir diese Anhörung beenden, damit auch die heutige Teilsitzung des Unterausschusses Arzneimittel. Die noch offenen Fragestellungen von heute werden wir morgen früh zu Beginn der regulären Sitzung behandeln. Danke, dass Sie da waren, und dann beenden wir diese Anhörung und damit diese Sitzung.

Schluss der Anhörung: 15:25

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2015-B-051 Brolucizumab

Stand: Juni 2015

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Brolucizumab Neovaskuläre (feuchte) altersbedingte Makuladegeneration

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe zugelassene Arzneimittel

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Aufzählung, wenn dies in Betracht gezogen wird, sonst „nicht angezeigt“

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Aflibercept (Beschluss vom 6. Juni 2013)
Zugelassenes Anwendungsgebiet: Eylea® ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit neovaskulärer (feuchter) altersbedingter Makuladegeneration
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Ranibizumab
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Ranibizumab:
Der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht belegt.

nicht-medikamentösen Behandlungen

- Photodynamische Therapie (PDT), Photokoagulation mittels Laser
- Protonentherapie bei altersabhängiger Makuladegeneration (Beschluss vom 17. September 2009)
- photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin bei altersabhängiger feuchter Makuladegeneration mit subfoveolärer klassischer choriodaler Neovaskularisation (Beschluss vom 21. Februar 2006)

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel	
Brolucizumab S01LA06 Beovu®	Zugelassenes Anwendungsgebiet : Brolucizumab wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersbedingten Makuladegeneration (AMD)
Ranibizumab S01LA04 (Lucentis®)	Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD)
Aflibercept S01LA05 (Eylea®)	Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD)
Verteporfin S01LA01 (Visudyne®)	Behandlung von Erwachsenen mit exsudativer (feuchter) altersbezogener Makuladegeneration (AMD) mit vorwiegend klassischen subfovealen chorioidalen Neovaskularisationen. <i>Der erste Schritt besteht in einer 10-minütigen intravenösen Infusion von Visudyne. Der zweite Schritt besteht in der Lichtaktivierung von Visudyne 15 Minuten nach Beginn der Infusion.</i>
Pegaptanib S01LA03 (Macugen®)	Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) → Außer Vertrieb (Stand Lauer-Taxe 1.5.2015)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung
der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach
§ 35a SGB V**

Vorgang: 2015-B-051 Brolucizumab

Auftrag von: Abt. AM
bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 22.05.2015

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

Inhalt

Indikation für die Recherche bei Brolicizumab:	2
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	2
Systematische Recherche:	2
IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse	4
Cochrane Reviews	7
Systematische Reviews	12
Leitlinien	24
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:	27
Literatur:	29

Indikation für die Recherche bei Brolicizumab:

Geplantes Anwendungsgebiet lt. Beratungsanforderung: Patienten mit neovaskulärer (feuchter) altersbedingter Makuladegeneration (AMD)

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel, s. Unterlage zur Beratung in AG: „Übersicht zVT, Tabelle II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation **„neovaskuläre altersbedingte Makuladegeneration“** durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am **08.05.2015** abgeschlossen. Die

Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), arztbibliothek.de (ÄZQ), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab **341** Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Davon wurden **80** Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab dies **11** Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Abkürzungen

AMD	Altersbedingte Makuladegeneration
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CNV	Choroidale Neovaskularisation
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NEI-VFQ	National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PDT	Photodynamische Therapie
TRIP	Turn Research into Practice Database
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	World Health Organization

IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse

<p>IQWiG, 2013: [6] Aflibercept (Eylea) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung Nr. 156)</p>	<p>Fragestellung/Ziele: Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept im Vergleich zu Ranibizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit altersabhängiger feuchter Makuladegeneration (AMD).</p> <p>Population/Studien Keine geeignete Studie mit entsprechender zVT vorgelegt. Zulassungsstudien, VIEW 1 und VIEW 2, mit Komarator Ranibizumab nicht entsprechend der Zulassung. Zusätzlich wurde vom pU eine mathematische Simulation zur zulassungskonformen Anwendung von Ranibizumab und daraus resultierenden okularen Schadensereignisses am Beispiel der Endophthalmitis eingereicht.</p> <p>Ergebnis /Fazit: Eine valide Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept auf Basis der in Modul 4 des Dossiers vorgelegten Evidenz im Vergleich zu Ranibizumab nicht möglich, da keine relevanten Studien verfügbar. Insgesamt sind die zur Verfügung gestellten Daten für eine Nutzenbewertung nicht verwertbar.</p> <p>Aus den vorliegenden Daten ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Aflibercept im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Demzufolge gibt es keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.</p>
<p>G-BA, 2013: [5] Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel- Richtlinie (AM-RL) zu Aflibercept</p> <p>Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V</p>	<p>Fazit: Der Zusatznutzen von Aflibercept im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Ranibizumab) ist nicht belegt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer schließt sich der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA an, jedoch legt er keine Daten entsprechend des zugelassenen Behandlungsschemas vor.</p> <p>Im Dossier sind keine direkt vergleichenden Studien mit Aflibercept versus der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Zulassung eingeschlossen. In den im Dossier dargestellten RCTs (VIEW 1 und VIEW 2) wurde Ranibizumab nicht gemäß aktuellem Zulassungsstatus eingesetzt, sondern monatlich, unabhängig davon, ob der Visus bei 3 aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil war und laut Zulassung die Medikation ausgesetzt werden muss.</p>

<p>G-BA, 2010: [4] Protonentherapie bei altersabhängiger Makuladegeneration</p> <p>Abschlussbericht Beratungsverfahren nach § 137c SGB V (Krankenhausbehandlung) 13. Januar 2010</p>	<p>Fazit: Es konnten 3 Fallserien und 3 randomisierte klinische Studien identifiziert werden, die zur Nutzenbewertung herangezogen wurden. Die Anwendung der Strahlentherapie mit Photonen und Protonen bei der Indikation AMD wurde zudem in einem Cochrane-Review, einem HTA-Bericht und einer systematischen Übersichtsarbeit bewertet. Zusammenfassend ergeben sich aus den vorliegenden Daten keine belastbaren Hinweise auf einen Nutzen der Protonentherapie bei der altersabhängigen Makuladegeneration.</p>
<p>G-BA, 2001: [2] Photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin bei altersabhängiger feuchter Makuladegeneration mit subfoveolären klassischen chorioidalen Neovaskularisationen</p> <p>Zusammenfassender Bericht des Arbeitsausschusses "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Beratungen gemäß §135 Abs.1 SGB V</p>	<p>Fazit: Die Analyse und Bewertung aller Stellungnahmen, der aktuellen wissenschaftlichen Literatur und sonstigen Fundstellen ergab im Ergebnis, dass die Wirksamkeit und medizinische Notwendigkeit der PDT bei der Indikation der neovaskulären AMD mit subfoveolären klassischen Neovaskularisationen in soweit belegt ist, dass durch (ggf. wiederholte) Anwendung dieser Therapie die Progredienz einer drohenden Erblindung aufgehalten oder verzögert werden kann. Dieser Effekt ist durch eine Studie für den Zeitraum eines Jahres belegt, nach derzeit noch unveröffentlichten Studiendaten, die dem Ausschuss bereits vorliegen, ist die Wirksamkeit auch über eine Beobachtungszeitraum von zwei Jahren gegeben.</p>
<p>G-BA, 2007: [3] Photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin bei • chorioidaler Neovaskularisation (CNV) aufgrund hoher Myopie • rein okkult subfoveolärer CNV bei altersabhängiger Makulopathie • juxtafoveolärer CNV • sekundärer CNV nach Chorioretinitis unklarer Genese</p> <p>Zusammenfassender Bericht des Unterausschusses "Ärztliche Behandlung" des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Bewertung gemäß § 135 Abs. 1 SGB V</p>	<p>Beschlussfassung des Gemeinsamen Bundesausschusses</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss nimmt die Photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin auch bei folgenden zusätzlichen Indikationen in die vertragsärztliche Versorgung in die Anlage A (Anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden) der BUB-Richtlinien unter der Nr. 11 auf:</p> <p>Photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin bei</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. subfovealer chorioidaler Neovaskularisation (CNV) aufgrund von pathologischer Myopie mit bestkorrigiertem Visus von mindestens 0,2 bei der ersten Indikationsstellung und einer Läsionsgröße von max. 5400 µm. 2. subfovealer okkult CNV ohne klassischen Anteil aufgrund von altersabhängiger feuchter Makuladegeneration (AMD) mit bestkorrigiertem Visus von mindestens 0,2 bei der ersten Indikationsstellung und einer Läsionsgröße von max. 5400 µm sowie <ul style="list-style-type: none"> - mit Verschlechterung durch Hämorrhagie bei CNV oder - Verschlechterung innerhalb der letzten 3 Monate mit entweder <ol style="list-style-type: none"> a) visuell: Verlust von mindestens 5 Buchstaben bzw. einer Zeile auf der ETDRS-Tafel

	<p>oder</p> <p>b) anatomisch: Zunahme der Läsion um mindestens 10%.</p> <p>Auszuschließen von der Therapie mit PDT sind Patienten mit einem Krankheitsbild gemäß Nr. 2, bei denen eine Läsionsgröße größer vier Papillenflächen und ein Visus größer oder gleich 0,4 vorliegen.</p> <p>Die Anerkennung erfolgt auf Grundlage von Studienergebnissen der Evidenzklasse Ib gemäß BUB-Richtlinie.</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss hält es für erforderlich, die PDT bei diesen Indikationen in spätestens drei Jahren erneut gemäß § 135 Abs. 1 SGB V zu überprüfen.</p>
--	---

Cochrane Reviews

<p>Solomon SD, 2014: [10]</p> <p>Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration (Review)</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To investigate:</p> <p>(1) the ocular and systemic effects of, and quality of life associated with, intravitreally injected anti-VEGF agents (pegaptanib, ranibizumab, and bevacizumab) for the treatment of neovascular AMD compared with no anti-VEGF treatment; and</p> <p>(2) the relative effects of one anti-VEGF agent compared with another when administered in comparable dosages and regimens.</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Population: participants had neovascular AMD as defined by study investigators.</p> <p>Intervention: ranibizumab (injections administered monthly over study period in ANCHOR and MARINA study – two doses: 0.3 or 0.5 mg, monthly administration of 0.3 mg for first 3 month and then every three months in PIER study)</p> <p>Komparator: sham treatment, photodynamic therapy (injections administered monthly over study period in ANCHOR and MARINA study, monthly administration for first 3 month and then every three months in PIER study)</p> <p>Endpunkt:</p> <p>Primary:</p> <ul style="list-style-type: none"> • best-corrected visual acuity (BCVA) at one year of follow up <p>Secondary:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Visual acuity outcomes <ul style="list-style-type: none"> ○ Proportion of participants who gained 15 letters or more of BCVA in the study eye at two years of follow up ○ Proportion of participants who lost fewer than 15 letters of visual acuity ○ Proportion of participants who lost fewer than 30 letters of visual acuity ○ Proportion of participants in whom blindness was prevented in the study eye, defined as those eyes with visual acuity better than 20/200 ○ Proportion of participants maintaining visual acuity, defined as gain of 0 letters or more (i.e. no loss of BCVA from baseline) ○ Mean change in visual acuity • Contrast sensitivity, reading speed, or any other validated measure of visual function as measured in the included studies • Assessment of morphological characteristics by fluorescein angiography or OCT, including mean change in size of CNV,
--	--

	<p>mean change in size of total lesion, and mean change in central retinal thickness (CRT)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Quality-of-life measures, as assessed with any validated measurement scale • Economic data, such as comparative cost analyses • Ocular or systemic adverse outcomes <p>This review is restricted to: (1) primary RCTs of anti-VEGF agents versus no anti-VEGF treatment; and (2) head-to-head (comparative effectiveness) RCTs of one anti-VEGF agent versus another. Studies of dosage, different treatment strategies, and the combination of anti-VEGF agents with other treatments are outside the scope of this review.</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Ovid MEDLINE, Ovid MEDLINE In-Process and Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE Daily, OvidOLDMEDLINE, EMBASE, LatinAmerican and CaribbeanHealth Sciences LiteratureDatabase (LILACS), themetaRegister of Controlled Trials (mRCT), ClinicalTrials.gov, theWorldHealthOrganization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) until 27 March 2014</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 12 RCTs including a total of 5496 participants with neovascular AMD (davon aber nur 3 RCTs zu Ranibizumab n=1.322)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane risk of bias tool</p> <p>Einschluss von RCTs mit mind. 1 Jahr Follow-up</p>
	<p>2. Ergebnisdarstellung</p> <p>3 RCTs zu Ranibizumab vs. Kontrolle, n=1.322</p> <p>Treatment:</p> <p>Control therapy:</p> <p>ANCHOR-Study: sham injections plus active verteporfin photodynamic therapy</p> <p>MARINA-study: sham injections</p> <p>PIER-study: sham injections</p> <p>Gain of 15 letters or more visual acuity</p> <ul style="list-style-type: none"> • Large heterogeneity for first year of follow-up • After 2 years of follow-up much less heterogeneity, statistically significant higher proportion of patients treated with ranibizumab gained 15 letters or more (RR=5,77, 95% CI 3,38-

9,84)

Loss of fewer than 15 letters visual acuity

- Participants were 1.53 times more likely to not lose 15 letters or more of visual acuity when treated with ranibizumab compared with sham or control therapy (RR 1.53; 95%CI 1.41 to 1.64)
- Similar magnitude for two years of follow-up
- Significant heterogeneity due to active treatment in ANCHOR-study

Loss of fewer than 30 letters visual acuity

- Only ANCHOR and MARINA-study provided data
- Comparing both ranibizumab groups combined with controls, we observed a 15% benefit of ranibizumab with respect to the loss of fewer than 30 letters of visual acuity (RR 1.15; 95% CI 1.11 to 1.20)
- Similar magnitude for two years of follow-up

Visual acuity better than 20/200 (prevention of blindness)

- comparing the combined ranibizumab groups with the control intervention groups, a greater proportion of participants in the ranibizumab groups had visual acuity better than 20/ 200 than participants in the control group at one year (RR 1.69; 95%CI 1.41 to 2.03) and two years (RR 1.73; 95% CI 1.52 to 1.98)

Mean change in visual acuity at one year (number of letters)

- Participants treated with ranibizumab were able to read 18 letters more at the one-year follow up (MD 17.80, 95%CI 15.95 to 19.65) and 20 letters more at the two-year follow up (MD 20.11, 95% CI 18.08 to 22.15)

Reduction in size lesion at one year (Mean number of disc areas)

- Results based on ANCHOR and PIER study
- The mean reduction in the size of the lesion was greater by 2.34 disc areas (95% CI 1.88 to 2.81) among participants treated with ranibizumab compared with participants treated with control interventions after one year
- Effect of similar magnitude after two years of follow-up

Change in quality of life scores (interviewer-administered NEI-VFQ questionnaire)

- Results based on ANCHOR and PIER study
- At one year, overall vision-related quality of life improved more often among participants in ranibizumab groups compared with participants in control groups (MD 6.69; 95% CI 3.38 to 9.99).
- Effect greater in MARINA than in ANCHOR due to active treatment with verteporfin and PDT in ANCHOR
- Subscale domains of the NEI-VFQ questionnaire in which

	<p>participants in ranibizumab groups showed greater improvement at one-year of follow up than participants in control groups included:</p> <ul style="list-style-type: none">○ near-vision activities,○ distance-vision activities,○ vision-related dependency,○ driving ability,○ general health,○ role difficulties,○ mental health,○ general vision,○ social functioning,○ color vision, and○ peripheral vision. <ul style="list-style-type: none">• Results for two years of follow-up were consistent and of similar magnitude• <p>Assessment of risk of bias</p>
--	---

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Masking of participants (performance bias)	Masking of study personnel (performance bias)	Masking of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
ABC 2010	+	+	+	+	+	+	?	+
ANCHOR 2006	+	+	+	+	+	+	+	?
Biswas 2011	+	?	?	+	+	?	?	+
CATT 2011	+	+	?	+	+	?	+	+
GEFAL 2013	+	+	+	+	+	?	?	+
IVAN 2013	+	+	+	+	+	?	?	+
MANTA 2013	+	+	+	+	+	?	+	+
MARINA 2006	+	+	+	+	+	+	+	?
PIER 2008	+	?	+	+	+	+	+	?
Sacu 2009	+	+	-	-	-	+	+	+
Subramanian 2010	?	+	+	+	+	-	?	+
VISION 2004	+	+	+	+	+	+	+	?

Hohe Studienqualität: geringes Verzerrungspotential

3. Anmerkungen/Fazit der Autoren

The results of this review indicate the effectiveness of ranibizumab in terms of maintaining and improving visual acuity. The information available on the adverse effects do not suggest a higher incidence of potentially vision-threatening complications with intravitreal injection compared with control interventions; however, clinical trial sample sizes may not have been sufficient to detect rare safety outcomes.

Systematische Reviews

Jiang S, 2014: [7]

Ranibizumab for age-related macular degeneration: a meta-analysis of dose effects and comparison with no anti-VEGF treatment and bevacizumab

1. Fragestellung

The objectives of this study are to: (i) evaluate the comparative effectiveness of as-needed/quarterly versus monthly treatments; and (ii) compare the efficacy of ranibizumab with no-anti-VEGF (sham injection or PDT); and the efficacy of ranibizumab 0,5 mg treatment with: (a) ranibizumab 0,3 mg and (b) bevacizumab.

2. Methodik

Population: patients with AMD

Intervention: ranibizumab vs. non-anti-VEGF, ranibizumab, 0,5 mg vs. ranibizumab 0,3 mg

Komparator: non-anti-VEGF (Placebo injection (Sham) and tradition treatment (PDT) are grouped together as non-anti-VEGF), ranibizumab 0,3 mg

Endpunkt: visual acuity outcome, which was defined as either the effect size of letters gained (continuous) or whether or not a patient gained ≥ 15 letters in visual acuity (dichotomous)

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): PubMed, Web of Science and Google Scholar from Jan 2004 to March 2013.

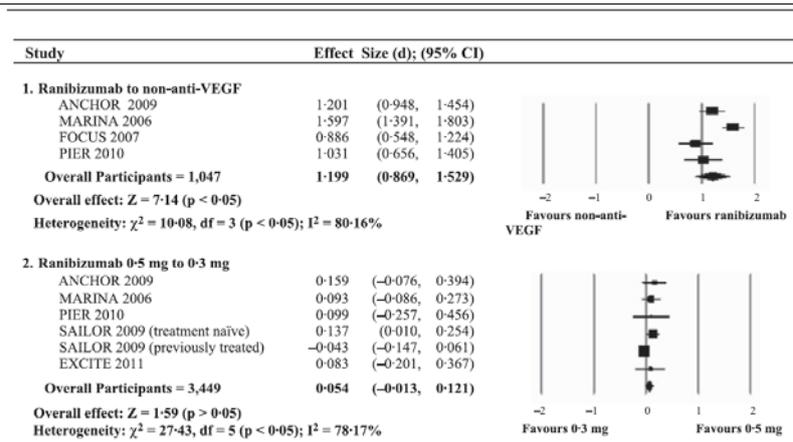
Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8 RCTs davon 6 RCTs relevant mit n=3,449

Qualitätsbewertung der Studien: Jadad Scaled Criteria (JSC)

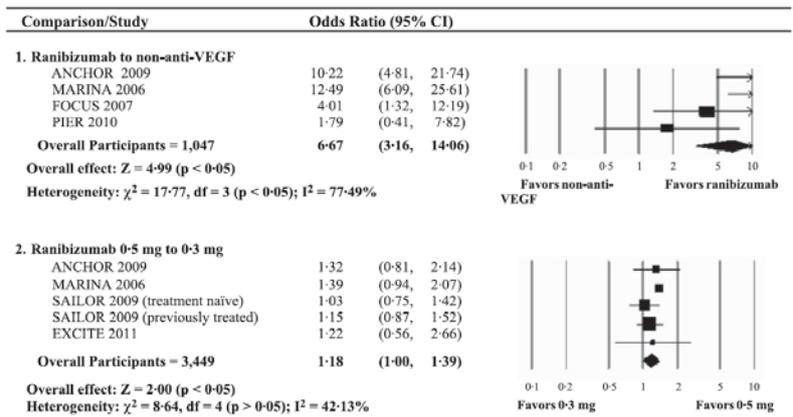
3. Ergebnisdarstellung

Study	Treatment regimen	Comparison	Follow-up months	Treated patients (N)	Control patients (N)	Jadad score ^a
ANCHOR 2009 ¹⁴	Monthly	PDT/0.3 ranibizumab	24	140	283	3
MARINA 2006 ¹⁵	Monthly	Sham/0.3 ranibizumab	24	240	476	4
FOCUS 2007 ²⁶	Monthly	PDT	24	106	56	3
PIER 2010 ¹⁶	Monthly for 3 months then quarterly	Sham/0.3 ranibizumab	24	61	123	4
CATT 2012 ¹⁰	Monthly / PRN	Bevacizumab	24	398	380	4
SUBRAMANIAN 2010 ¹²	Monthly for 3 months then PRN	Bevacizumab	12	7	15	5
SAILOR 2009 ¹⁷	Monthly for 3 months then PRN	0.3 ranibizumab	12	1169	1209	4
EXCITE 2011 ⁸	Quarterly	0.3 ranibizumab	12	88	104	4

- The quality of the articles was fairly high with a mean JSC of $3,9 \pm 0,7$.



- ranibizumab had greater improvements in visual acuity letters gained compared with the non-anti-VEGF (sham injection/PDT) ($d = 1.20$, $z = 7.14$, $P < 0.05$)
- substantial heterogeneity was found in this comparison ($P < 0.05$, $I^2 = 80.16\%$)
- No significant difference was found between ranibizumab 0.5 mg and 0.3 mg and letters gained



- a higher proportion of ranibizumab-treated patients gained ≥ 15 letters when compared to sham injection and PDT (OR: 6.67; 95% CI 3.16–14.06; $P < 0.05$). A substantial amount of heterogeneity was present in this comparison ($P < 0.05$, $I^2 = 77.49\%$).
- No significant difference was found between ranibizumab 0.5 mg and 0.3 mg and proportion of patients who gained ≥ 15 letters (OR: 1.18; 95% CI 1.00–1.39; $P > 0.05$).

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Ranibizumab 0,3 or 0,5 mg monthly treatment was more effective for neovascular AMD than non-anti-VEGF treatments

5. Hinweise durch FB Med)

Heterogenität wahrscheinlich durch Kombination von unterschiedlicher Behandlungen in der Kontrollgruppe

<p>Schmid MK, 2015: [8]</p> <p>Efficacy and adverse events of aflibercept, ranibizumab and bevacizumab in age-related macular degeneration: a trade-off analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To quantify the gain in visual acuity and serious side effects of ranibizumab, bevacizumab and aflibercept in age-related macular degeneration (AMD).</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with age-related macular degeneration (AMD)</p> <p>Intervention: ranibizumab 0.3 mg 0.5 mg; aflibercept 0.5 mg and 2 mg</p> <p>Komparator: Placebo</p> <p>Endpunkt: efficacy (increase in letters gained), severe side effects</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Medline, Premedline, EMBASE, SCOPUS and the Cochrane Library until June 2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 11 (n=4.405)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: In duplicate, we extracted salient methodological features (description of generation of random sequence and concealment of random allocation, blinding of patients and caregivers, whether the analysis was based on the intention to treat principle and the proportion of patient lost during follow-up)</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>ranibizumab 0.3 mg was assessed in 1782 patients and ranibizumab 0.5 mg in 3566 patients; aflibercept 0.5 mg in 597 patients and aflibercept 2 mg in 1220 patients</p>

Table 1 Summary of included studies and treatments assessed

Author	Year	Study name	Treatment (0=placebo, 1=Ranibizumab, 2=bevacizumab, 3=afibercept, 4=verteporfin/PDT, 5=ranibizumab+PDT)	Dosage (mg)	Mean age (years)	Mean age SD	Female (n)	Male (n)	Total patients	Random allocation (0=no, 1=yes, 2=not reported)	Concealment of allocation (0=no, 1=yes, 2=not reported)	Blinding patients (0=no, 1=yes, 2=not reported)	Blinding outcome assessors (0=no, 1=yes, 2=not reported)	Intention to treat (0=no, 1=yes, 2=not reported)	Drop-outs reported (0=no, 1=yes, 2=not reported)	Withdrawals reported (0=no, 1=yes, 2=not reported)
Boyer	2009	SAILOR	1	0.3	79	7.6	700	469	1169	1	2	1	0	1	1	1
			1	0.5	79	8.6	702	507	1209	1	2	1	0	1	1	1
Brown	2006	ANCHOR	4	-	78	7.8	79	64	143	1	2	1	1	1	1	1
			1	0.3	77	7.5	67	73	140	1	2	1	1	1	1	1
			1	0.5	76	8.6	65	75	140	1	2	1	1	1	1	1
Heier	2006	FOCUS	0	-	73	8.7	26	30	56	1	2	1	0	1	1	1
			1	0.5	75	7.2	60	46	106	1	2	1	0	1	1	1
Rosenfeld	2006	MARINA	0	0	77	7.0	159	79	238	1	2	1	1	1	1	1
			1	0.3	77	8.0	153	85	238	1	2	1	1	1	1	1
			1	0.5	77	8.0	152	88	240	1	2	1	1	1	1	1
Chakravarthy	2012	IVAN	1	0.5	78	7.8	185	129	314	1	2	1	1	1	1	1
			2	1.25	78	7.6	181	115	296	1	2	1	1	1	1	1
Heier	2012	VIEW 1	1	0.5	78	7.6	172	132	304	1	2	1	1	1	1	1
			2	2	78	8.1	372	233	605	1	2	1	1	1	1	1
Heier	2012	VIEW 2	1	0.5	78	8.1	167	134	301	1	2	1	1	1	1	1
			2	0.5	73	9.0	169	122	291	1	2	1	1	1	1	1
			3	2	74	8.5	351	264	615	1	2	1	1	1	1	1
Schmid-Ehrlich	2011	EXCITE	1	0.3	75	8.6	147	149	296	1	2	1	1	1	1	1
Larsen*	2012	BLANC	5	0.5	77	7.7	78	44	122	1	2	1	1	1	1	1
Kaiser*	2012	DENAU1	5	0.5	77	8.5	117	92	209	1	2	1	1	1	1	1
Martin	2011	CATT	1	0.5	79	7.6	368	231	599	1	2	1	0	1	1	1
			2	1.25	80	7.5	364	222	586	1	2	1	0	1	1	1

*Studies with PDT treatment arm were used for indirect comparisons: reporting is restricted to anti-VEGF treatments.

Generally low potential for risk of bias

Efficacy:

Compared with placebo, significantly higher percentage of letters gained:

- ranibizumab 0.3 mg 2.39% (95% CI 1.59 to 3.19; p<0.001)
- ranibizumab 0.5 mg 3.56% (95% CI 2.58 to 4.13; p<0.001)
- Aflibercept 0.5 mg 2.91% (95% CI 0.99 to 4.82; p=0.003)

- Aflibercept 2 mg 3.44% (95% CI 1.73 to 5.14; p<0.001)

Serious side effects:

Compared with placebo, serious side effects were higher in all treatments:

- ranibizumab 0.3 mg 4.41% (95% CI 3.42 to 5.40; p<0.001),
- ranibizumab 0.5 mg 5.33% (95% CI 4.37 to 6.30; p<0.001),
- aflibercept 0.5 mg 5.65% (95% CI 3.28 to 8.02; p<0.001)
- aflibercept 2 mg 5.29% (95% CI 3.18 to 7.39; p<0.001)

Trade off analysis:

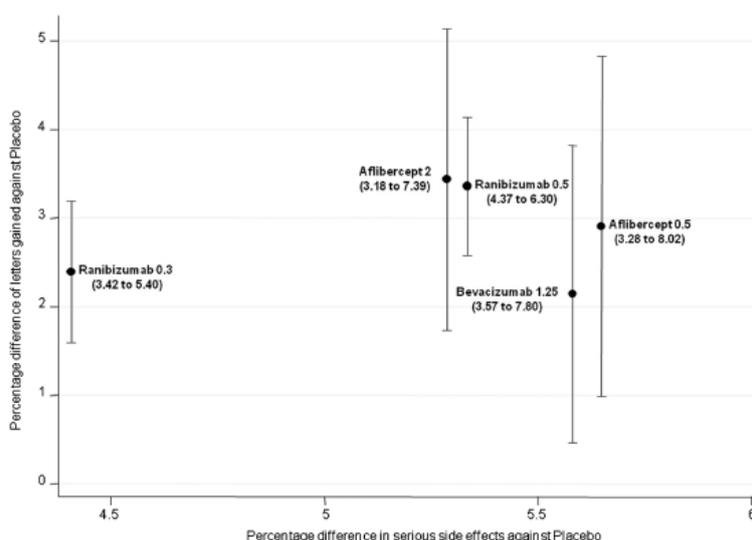


Figure 2 A trade-off chart of the relationship between letters gained and serious side effects (vascular death, any death, stroke, myocardial infarction, transient ischaemic attack) of various anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) treatments. Compared with placebo, all treatments show higher percentages of serious side effects. Aflibercept 2 mg and ranibizumab 0.5 mg show similar profiles. Values in parenthesis indicate 95% CIs for serious side effects.

- the two higher dosages of ranibizumab and aflibercept show slightly higher efficacy than ranibizumab 0.3 mg at the cost of higher percentages of serious side effects
- aflibercept 0.5 mg is slightly more efficient than ranibizumab 0.3 mg

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

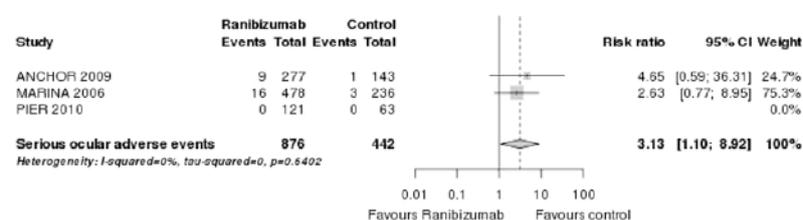
there is no treatment clearly standing out. Differences between the various treatments are rather small. The study revealed only a modest superiority of aflibercept 2 mg and ranibizumab 0.5 mg against other formulations and dosages.

<p>Schmucker C, 2012: [9]</p> <p>A Safety Review and Meta-Analyses of Bevacizumab and Ranibizumab: Off-Label versus Goldstandard</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>to address the crucial question whether the available information allow us to judge that unlicensed therapy with bevacizumab is as safe as licensed therapy with ranibizumab, and whether clinicians are justified in offering it to their patients with AMD as a medication with no additional risk. Besides comparing both drugs, we also evaluated whether adverse effects are dose related</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with neovascular AMD</p> <p>Intervention: Ranibizumab</p> <ul style="list-style-type: none"> • ANCHOR trial: comparison monthly ranibizumab injections with photodynamic therapy (PDT) • MARINA study: comparison monthly intravitreal ranibizumab with sham injections • PIER study: comparison sham with ranibizumab injections once monthly for three consecutive months, followed by a dose administered once every three months. • SAILOR study: compared three consecutive monthly injections of 0.3 mg or 0.5 mg ranibizumab. After three months, patients were followed by a pro re nata schedule. • EXCITE study: compared 0.3 mg quarterly, 0.5 mg quarterly, or 0.3 mg monthly doses of ranibizumab Treatment comprised a loading phase (three consecutive monthly injections) followed by a nine month maintenance phase (with monthly or quarterly injections) <p>Komparator: Placebo, sham therapy, PDT with verteporfin</p> <p>Endpunkt: adverse events</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Medline, Premedline, Embase and the Cochrane library from inception until May 2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 11 RCTs (Ranibizumab versus any control (5 trials, 4054 patients))</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: quality assessment was carried out after a modified evaluation tool of the Center for Reviews and Dissemination (Chapter 4, Systematic</p>

Reviews of Adverse Effects)

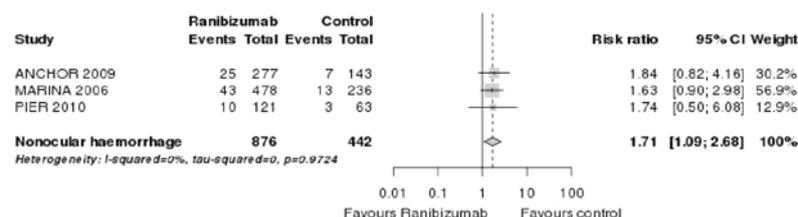
3. Ergebnisdarstellung

Ocular Adverse Effects



- A pooled analysis of the ANCHOR, MARINA and PIER studies showed low absolute rates of serious ocular adverse effects
- relative harm was significantly raised compared to controls (RR = 3.1; 95% CI 1.1–8.9)
- risk did not appear to be increased with higher doses of ranibizumab as compared to the lower dose (RR= 0.9; 95% CI 0.5–1.6).

Nonocular Adverse Effects



- sign. higher risk of non-ocular haemorrhage (such as gastrointestinal haemorrhage, traumatic subdural haematoma and duodenal ulcer haemorrhage) with RR = 1.7; 95% CI 1.1–2.7 in patients with ranibizumab as compared to patients receiving control treatment

Summary of Methodological Quality and Risk of Bias

- Three of the ranibizumab trials were of high methodological quality
- remaining two studies (SAILOR and EXCITE) showed deficiencies in the definition and method used to collect expected adverse effects data

Table 11. Methodological quality of RCTs evaluating ranibizumab for indirect comparison.

Study	Comparability of groups	Adequate blinding	Definition of expected AE	Definition of method used to collect AE data	Transparency of patient flow	Validity safety
ANCHOR 2009 [21]	yes	double blind	yes	yes	yes	high
MARINA 2006 [22]	yes	double blind	yes	yes	yes	high
PIER 2008 [23]	yes	double blind	yes	yes	yes	high
SAILOR 2009 [24]	yes	single (patient)	in part	no	yes	moderate
EXCITE 2011 [25]	in part	double blind	in part	no	yes*	moderate/low

AE: Adverse effects.

*It was outstanding that in the 0.5 mg group 10.2% of patients discontinued because of adverse effects; in the 0.3 mg quarterly group 3.3% and in the 0.3 mg monthly group 4.3%, respectively.
doi:10.1371/journal.pone.0042701.t011

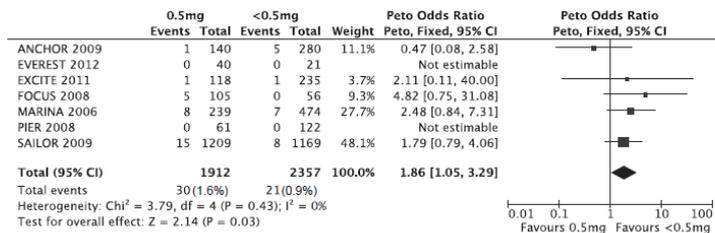
Moderate to low risk of bias

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

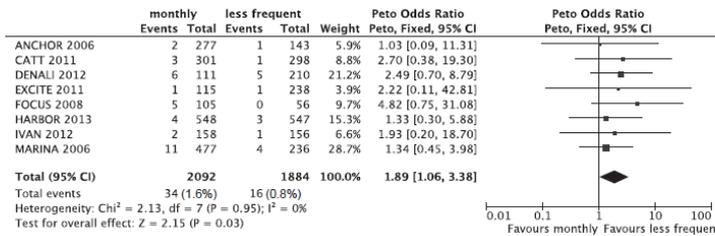
Ranibizumab associated with higher risk of AE both ocular and non-ocular as compared to placebo.

<p>Ueta T, 2014: [11]</p> <p>Systemic Vascular Safety of Ranibizumab for Age-Related Macular Degeneration</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>to address the systemic risks associated with ranibizumab administration for patients with AMD</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with AMD</p> <p>Intervention: different intensities of Ranibizumab (in terms of dose per injection (0.0, 0.3, or 0.5 mg) as well as retreatment frequency: Monthly, less frequent (i.e., pro re nata [PRN] or quarterly), and no active ranibizumab treatment)</p> <p>Komparator: possible comparisons between the different regimen categories, as long as there were ≥ 2 trials for which meta-analysis could be applied</p> <p>Endpunkt: incidence of cerebrovascular accidents CVAs, myocardial infarction (MI), nonocular hemorrhage, overall arterial thromboembolic events (ATEs), and/or all-cause mortality</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): MEDLINE, EMBASE, and Cochrane Central Register of Controlled Trials databases until March 2014</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 11 studies with 13 published articles</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: according criteria recommended by the Cochrane Collaboration</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Cerebrovascular accidents:</p> <ul style="list-style-type: none"> • No statistically significant results for increase of CVAs for any regimens of ranibizumab (0.5 versus 0.0 mg; 0.5 versus 0.3 mg; monthly treatment compared with PRN treatment)

0.5 mg vs 0.3 / 0.0 mg



Monthly vs PRN / control



- Influence of 0.5 mg compared with the combination of 0.3 mg and no ranibizumab groups was significant (OR, 1.86; 95% CI, 1.05-3.29; P = 0.03).
- when the monthly treatment group was compared with the combined PRN and no ranibizumab groups: significant increase in the number of CVAs (OR, 1.89; 95% CI, 1.06-3.38; P = 0.03).

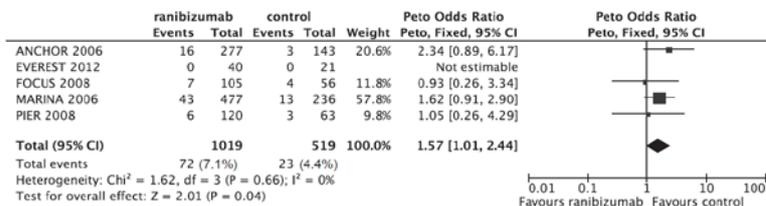
Myocardial infarction

- No statistically significant results for increase of MI for any regimens of ranibizumab

Nonocular Haemorrhage

- No statistically significant results for increase of nonocular haemorrhage for any regimens of ranibizumab

0.3 / 0.5 mg vs 0.0 mg



- the combined categories significant difference for the comparison of 0.3/0.5 mg with no ranibizumab (OR, 1.57; 95% CI, 1.01-2.44; P= 0.04)

Overall Arterial Thromboembolic Event

- No statistically significant results for increase of overall arterial thromboembolic events for any regimens of ranibizumab

All-cause Mortality

- Ranibizumab has no effect on all cause mortality

Table 2. Risk of Bias Assessment

	Random Sequence Generation (selection bias)	Allocation Concealment (selection bias)	Blinding of Participants and Personnel (performance bias)	Blinding of Outcome Assessment (detection bias)	Incomplete Outcome Data (attrition bias)	Selective Reporting (reporting bias)	Other bias
MARINA 2006 ²	L	L	L	L	L	L	L
FOCUS 2008 ^{3,6,37}	U	H	H	L	L	L	L
PIER 2008 ³⁸	L	L	L	L	L	L	L
ANCHOR 2006, 2009 ^{3,35}	U	U	H	H	L	L	L
SAILOR 2009 ³⁹	U	U	L	H	L	L	L
CATT 2011 ⁴¹	L	L	L	L	L	L	L
EXCITE 2011 ⁴⁰	U	U	L	H	L	L	L
IVAN 2012 ⁴³	L	L	H	H	L	L	L
DENALI 2012 ⁴²	U	U	L	L	L	L	L
EVEREST 2012 ³⁴	U	U	L	L	L	L	L
HARBOR 2013 ⁴⁴	L	L	H	L	L	L	L

H = high risk; L = low risk; U = unclear risk.

- Two studies with a low risk of bias in all assessment categories.
- 9 studies were considered to have some risk of bias

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

In ranibizumab treatment for patients with AMD, a possible

	<p>relationship of more intensive treatment to more systemic vascular adverse events was identified, but no relationship with mortality was identified.</p> <p>5. Hinweise durch FB Med)</p> <p>Follow-up Zeit max. 24 Monate, Aussagen zur Mortalität nur begrenzt möglich</p>
--	---

Leitlinien

<p>American Academy of Ophthalmology, 2015: [1]</p> <p>Age-Related Macular Degeneration</p>	<p>American Academy of Ophthalmology entwickelte eine “Preferred Practice Pattern Guideline”</p> <p>Ziel der LL: to provide guidance for the pattern of practice, not for the case of a particular individual</p>																							
	<p>Methodik:</p> <p>systematische Recherche: PubMed, Cochrane Library until June 2013</p> <p>Application of methods from SIGN and GRADE to grade strength of the total body of evidence and all studies used to form a recommendation are graded for strength of evidence individually</p> <p>LoE</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ To rate individual studies, a scale based on SIGN¹ is used. The definitions and levels of evidence to rate individual studies are as follows: <table border="1" data-bbox="555 853 1409 1173"> <tr> <td>I++</td> <td>High-quality meta-analyses, systematic reviews of randomized controlled trials (RCTs), or RCTs with a very low risk of bias</td> </tr> <tr> <td>I+</td> <td>Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias</td> </tr> <tr> <td>I-</td> <td>Meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a high risk of bias</td> </tr> <tr> <td>II++</td> <td>High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal</td> </tr> <tr> <td>II+</td> <td>Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal</td> </tr> <tr> <td>II-</td> <td>Case-control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>Nonanalytic studies (e.g., case reports, case series)</td> </tr> </table> <p>GoR</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Recommendations for care are formed based on the body of the evidence. The body of evidence quality ratings are defined by GRADE² as follows: <table border="1" data-bbox="564 1317 1417 1496"> <tr> <td>Good quality</td> <td>Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect</td> </tr> <tr> <td>Moderate quality</td> <td>Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate</td> </tr> <tr> <td>Insufficient quality</td> <td>Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate Any estimate of effect is very uncertain</td> </tr> </table> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Key recommendations for care are defined by GRADE² as follows: <table border="1" data-bbox="564 1541 1417 1666"> <tr> <td>Strong recommendation</td> <td>Used when the desirable effects of an intervention clearly outweigh the undesirable effects or clearly do not</td> </tr> <tr> <td>Discretionary recommendation</td> <td>Used when the trade-offs are less certain—either because of low-quality evidence or because evidence suggests that desirable and undesirable effects are closely balanced</td> </tr> </table> <p>Keine Informationen zur Konsensfindung</p> <p>Empfehlungen</p> <p>Page 5: Intravitreal injection therapy using pan-vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibiting agents (e.g., aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab) is the most effective way to manage neovascular AMD, and it represents the first line of treatment: I++; Good; Strong</p> <p>Page 12: Anti-VEGF therapies have become first-line therapy for treatment and stabilizing most cases of neovascular AMD: I++; Good; Strong</p>	I++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of randomized controlled trials (RCTs), or RCTs with a very low risk of bias	I+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias	I-	Meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a high risk of bias	II++	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal	II+	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal	II-	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal	III	Nonanalytic studies (e.g., case reports, case series)	Good quality	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect	Moderate quality	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate	Insufficient quality	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate Any estimate of effect is very uncertain	Strong recommendation	Used when the desirable effects of an intervention clearly outweigh the undesirable effects or clearly do not	Discretionary recommendation
I++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of randomized controlled trials (RCTs), or RCTs with a very low risk of bias																							
I+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias																							
I-	Meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a high risk of bias																							
II++	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal																							
II+	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal																							
II-	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal																							
III	Nonanalytic studies (e.g., case reports, case series)																							
Good quality	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect																							
Moderate quality	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate																							
Insufficient quality	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate Any estimate of effect is very uncertain																							
Strong recommendation	Used when the desirable effects of an intervention clearly outweigh the undesirable effects or clearly do not																							
Discretionary recommendation	Used when the trade-offs are less certain—either because of low-quality evidence or because evidence suggests that desirable and undesirable effects are closely balanced																							

Begründung der Empfehlungen:

- Pivotal study: Aflibercept in 2 mg dose was administered by intravitreal injection every 4 weeks and every 8 weeks after three monthly loading doses. During first year of follow-up both study arms were noninferior to 0.5 ranibizumab dosed every 4 weeks
- Individualized discontinuous treatment regimen using ranibizumab and aflibercept appear to have comparable efficacy and safety to fixed continuous regimens over 1 year, but do not maintain the initial visual gains with longer follow-up.
- RCTs studying the adjunct use of intravitreal anti-VEGF agents in various drug combinations or with verteporfin PDT do not support the use of combination therapy.
- No beneficial effect of using ranibizumab and verteporfin PDT compared with ranibizumab alone in new-onset neovascular AMD

Weitere Empfehlungen zu Subtypen der AMD:

Page 14: Most juxtafoveal lesions that may have been previously treated with laser photocoagulation surgery are currently managed with the anti-VEGF agents: III: Good; Strong

Page 14: Patients with juxtafoveal lesions may also be considered eligible for the off-label use of PDT with verteporfin: III: Good; Discretionary

Page 14: The current trend is to use anti-VEGF agents in preference to laser photocoagulation for extrafoveal lesions: III: Good; Strong

Page 14: Laser surgery for extrafoveal lesions remains a less-commonly used, yet reasonable, therapy: III: Moderate; Discretionary

Highlighted finding regarding adverse events:

Intravitreal anti-VEGF therapy is generally well tolerated and rarely associated with serious adverse events such as infectious endophthalmitis or retinal detachment. Symptoms suggestive of postinjection endophthalmitis or retinal detachment require prompt evaluation.

Begründung:

Intravitreal Pharmacotherapy

All anti-VEGF treatments may carry theoretical risks for systemic arterial thromboembolic events and increased intraocular pressure, although the results of clinical trials studying these risks remain inconclusive.²¹¹⁻²¹⁴ The risks of intravitreal anti-VEGF agents in pregnant or lactating women have not been studied.^{215,216}

◆ Aflibercept injection

- ◆ Endophthalmitis (cumulative $\leq 1.0\%$ over 1 year in VIEW studies)¹⁴⁶

At 1 year, there were no statistically significant differences in rates of serious systemic adverse events such as death, arteriothrombotic events, or venous thrombotic events between ranibizumab and aflibercept.^{146f}

◆ Ranibizumab injection

- ◆ Endophthalmitis (cumulative $\leq 1.0\%$ over 2 years in MARINA study; $< 1.0\%$ over 1 year in ANCHOR study)
- ◆ Retinal detachment or traumatic injury to the lens ($< 0.1\%$ of treated cases during the first year of treatment)^{157,158}

Verteporfin Photodynamic Therapy

- ◆ A severe decrease in central vision occurred within 1 week following treatment in 1% to 4% of patients, and may be permanent^{174,207,208}
- ◆ Infusion site extravasation
- ◆ Idiosyncratic back pain during infusion of the drug (1% to 2% of patients)^{174,207,208}
- ◆ Photosensitivity reaction (<3% of patients).^{174,207,208} The stated, current recommendations are to avoid direct sunlight for the first 5 days after a treatment.

Verteporfin is contraindicated in patients with porphyria or a known allergy or sensitivity to the drug. Careful consideration should be given to patients with liver dysfunction and to patients who are pregnant, breast-feeding, or of pediatric age, because these patients were not studied in published reports.

Thermal Laser Photocoagulation Surgery

- ◆ Severe vision loss following treatment, which may be permanent
- ◆ Rupture of Bruch's membrane with subretinal or vitreous hemorrhage
- ◆ Effects on the fovea in juxtafoveal CNV

Introduction or enlargement of a pre-existing scotoma, with or without visual acuity loss, is not a complication of thermal laser photocoagulation; rather, it is an anticipated side effect of the treatment. Similarly, recurrence or persistence of CNV, or the development of new CNV and further visual deterioration after adequate thermal laser surgery, is usually a result of the disease process and is not a complication. These realities must be emphasized to the patient and family before treatment.

Ausgewählte Referenzen:

146. Heier JS, Brown DM, Chong V, et al, VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012;119:2537-48.
157. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al, MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419-31.
158. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al, ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1432-44.

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) **am 08.05.2015**

#	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Macular Degeneration] this term only
#2	MeSH descriptor: [Wet Macular Degeneration] explode all trees
#3	macular and (degeneration* or dystroph*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#4	(age or wet or neovascular or exudative) and maculopath*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#5	amd:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 Publication Year from 2010 to 2015, in Cochrane Reviews (Reviews only), Other Reviews and Technology Assessments

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 08.05.2015

#	Suchfrage
#1	"Macular Degeneration"[Mesh:NoExp]
#2	wet macular degeneration[MeSH Terms]
#3	(macular[Title/Abstract]) AND ((degeneration*[Title/Abstract]) OR dystroph*[Title/Abstract])
#4	(((((age[Title/Abstract]) OR wet[Title/Abstract]) OR exudative[Title/Abstract]) OR neovascular[Title/Abstract])) AND maculopath*[Title/Abstract]
#5	amd[Title/Abstract]
#6	((((#1) OR #2) OR #3) OR #4) OR #5
#7	(#6) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
#8	(#6) AND (((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract])))
#9	(#7) OR #8
#10	(#9) AND ("2010/05/01"[PDAT] : "2015/05/08"[PDAT])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 08.05.2015

#	Suchfrage
#1	"Macular Degeneration"[Mesh:NoExp]
#2	wet macular degeneration[MeSH Terms]
#3	(macular[Title/Abstract]) AND ((degeneration*[Title/Abstract]) OR dystroph*[Title/Abstract])
#4	(((((age[Title/Abstract]) OR wet[Title/Abstract]) OR exudative[Title/Abstract]) OR neovascular[Title/Abstract])) AND maculopath*[Title/Abstract]
#5	amd[Title/Abstract]
#6	((((#1) OR #2) OR #3) OR #4) OR #5
#7	(#6) AND (((((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR Consensus Development Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR guideline*[Title])
#8	(#7) AND ("2010/05/01"[PDAT] : "2015/05/08"[PDAT])

Literatur:

1. **American Academy of Ophthalmology (AAO).** Age-related macular degeneration: preferred practice pattern. San Francisco (USA): AAO 2015; www.aao.org/Assets/db935a77-1997-4d60-b850-71b7602f46e2/635582143853270000/age-related-macular-degeneration-ppp-pdf, Zugriff am 08.05.2015.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin bei altersabhängiger feuchter Makuladegeneration mit subfoveolären klassischen chorioidalen Neovaskularisationen. Zusammenfassender Bericht des Arbeitsausschusses "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Beratungen gemäß §135 Abs.1 SGB V vom 22. Januar 2001. Berlin (GER): G-BA 2001; https://www.g-ba.de/downloads/40-268-249/HTA-Photodynamische_Therapie_.pdf, Zugriff am 08.05.2015.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin bei chorioidaler Neovaskularisation (CNV) aufgrund hoher Myopie, rein okkult subfoveolärer CNV bei altersabhängiger Makulopathie, juxtafoveolärer CNV, sekundärer CNV nach Chorioretinitis unklarer Genese. Zusammenfassender Bericht des Unterausschusses "Ärztliche Behandlung" des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Bewertung gemäß §135 Abs.1 SGB V vom 22. Februar 2007. Berlin (GER): G-BA 2007; <https://www.g-ba.de/downloads/40-268-301/2007-02-22-Abschluss-PDT.pdf>, Zugriff am 08.05.2015.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Protonentherapie bei altersabhängiger Makuladegeneration. Abschlussbericht Beratungsverfahren nach § 137c SGB V (Krankenhausbehandlung) vom 13. Januar 2010. Berlin (GER): G-BA 2010; https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1132/2009-09-17-RL-Kh-Protonen-Makula_Abschluss.pdf, Zugriff am 08.05.2015.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Aflibercept vom 06. Juni 2013. Berlin (GER): G-BA 2013; https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2680/2013-06-06_AM-RL-XII_Aflibercept_ZD.pdf, Zugriff am 08.05.2015.
6. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Aflibercept (Eylea) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung A12-19). Köln (GER): IQWiG 2013; https://www.iqwig.de/download/A12-19_Aflibercept_Eylea_Nutzenbewertung_35a_SGBV.pdf, Zugriff am 11.05.2015.
7. **Jiang S, Park C, Barner JC.** Ranibizumab for age-related macular degeneration: a meta-analysis of dose effects and comparison with no anti-VEGF treatment and bevacizumab. J Clin Pharm Ther 2014; 39 (3): 234-9.
8. **Schmid MK, Bachmann LM, Fas L, Kessels AG, Job OM, Thiel MA.** Efficacy and adverse events of aflibercept, ranibizumab and bevacizumab in age-related macular degeneration: a trade-off analysis. Br J Ophthalmol 2015; 99 (2): 141-6.
9. **Schmucker C, Ehken C, Agostini HT, Antes G, Ruecker G, Lelgemann M, Loke YK.** A safety review and meta-analyses of bevacizumab and ranibizumab: off-label versus goldstandard. PLoS One 2012; 7 (8): e42701.

10. **Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS, Krzystolik MG, Hawkins BS.** Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; (8): CD005139.
11. **Ueta T, Noda Y, Toyama T, Yamaguchi T, Amano S.** Systemic vascular safety of ranibizumab for age-related macular degeneration: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ophthalmology* 2014; 121 (11): 2193-203.