



Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Brolucizumab (D-984)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 11. März 2024

von 11:10 Uhr bis 11:59 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Novartis Pharma GmbH (Novartis)**:

Frau Dr. Marx

Frau Ohler

Herr Dr. Wasmuth

Herr Dr. Junkes

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Boehringer)**:

Herr Ferrari

Frau Zalesiak

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Roche Pharma AG (Roche)**:

Frau Weber

Herr Häußler

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Bayer Vital GmbH (Bayer)**:

Frau Dr. von Haslingen

Herr Dr. Dr. Dintsios

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)**:

Herr Prof. Dr. Feltgen

Herr Prof. Dr. Ziemssen

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Ich bitte um Entschuldigung für die zehnminütige Verspätung, aber die vorherige Anhörung hat ein bisschen länger gedauert.

Wir sind jetzt in der Anhörung zu Brolucizumab, Neubewertung nach Fristablauf. Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Dossierbewertung des IQWiG, die schon vom 28. Dezember des vergangenen Jahres datiert. Wir haben es mit den Anwendungsgebieten der Indikation neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration zu tun. Uns liegen Stellungnahmen vom pharmazeutischen Unternehmer Novartis Pharma GmbH, von der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und vom Berufsverband der Augenärzte sowie von der Retinologischen Gesellschaft vor. Als weitere pharmazeutische Unternehmer haben Bayer Vital, Boehringer Ingelheim und Roche Stellungnahmen abgegeben, ebenso der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst der guten Ordnung halber die Anwesenheit feststellen, damit sie im heute wiederum geführten Wortprotokoll dokumentiert werden kann. – Für den pharmazeutischen Unternehmer Novartis Pharma sind Frau Dr. Marx, Frau Ohler, Herr Dr. Wasmuth und Herr Dr. Junkes zugeschaltet. Außerdem sind für die DOG Herr Professor Feltgen und Herr Professor Ziemssen zugeschaltet. Des Weiteren ist für Boehringer Frau Zalesiak zugeschaltet. Für Roche sind Frau Weber und Herr Häußler zugeschaltet, für Bayer Vital sind es Frau Dr. von Haslingen und Herr Dr. Dintsios sowie für den vfa Herr Dr. Rasch.

Ist sonst noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Dann gebe ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit zur Einführung. – Bitte schön, Herr Wasmuth.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Zuerst herzlichen Dank, Herr Professor Hecken, für die Einladung zur heutigen Anhörung zu Brolucizumab. Lassen Sie mich zunächst das heutige Anhörungsteam vorstellen. Ganz zur Rechten sehen Sie Frau Ohler für das Dossier, links von mir Frau Marx für die Statistik und rechts neben mir Herrn Junkes aus dem Bereich Medizin. Mein Name ist Timo Wasmuth; ich bin bei Novartis für die AMNOG-Dossiers verantwortlich.

Wir reden heute – Sie haben es gesagt, Herr Professor Hecken – über Brolucizumab, Handelsname Beovu. Ganz konkret ist Brolucizumab für die Indikation neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration oder auch nAMD schon zum zweiten Mal in der Nutzenbewertung. Das erste Verfahren wurde 2020 durchgeführt. Dabei war das Ergebnis des G-BA-Beschlusses: kein Zusatznutzen. Gleichzeitig war dieses Verfahren mit einer Befristung bis Ende 2023 verbunden. Die Befristung sollte die Gelegenheit geben, die Ergebnisse der TALON-Studie zu bewerten. In der Zwischenzeit liegen diese Ergebnisse zur Bewertung vor.

Ich möchte heute gerne auf drei Fragen eingehen. Erstens: Was ist nAMD, und wie greift Brolucizumab in das Krankheitsgeschehen ein? Zweitens: Wie war das Ergebnis der ersten Nutzenbewertung? Drittens und abschließend: Wie ist nun die aktuelle Evidenzlage für diese erneute Nutzenbewertung?

Zum ersten Punkt: Was ist nAMD, wie greift Brolucizumab ein? Die nAMD ist auch bekannt als feuchte AMD, und sie zeigt sich vor allem bei zunehmendem Alter. Sie greift die Netzhaut im hinteren Bereich des Auges und dort eben auch im Bereich des schärfsten Sehens, der sogenannten Makula, an. Bei der feuchten AMD bilden sich undichte Blutgefäße. Diese Gefäße wachsen in die Netzhaut ein und stören so die Funktion der Netzhaut. Das führt dann zu einem zunehmenden Sehverlust; dies kann bis zur Erblindung gehen.

Wie greift Brolucizumab hier ein? Brolucizumab hemmt die Bildung undichter Blutgefäße, und damit kann die Sehfähigkeit erhalten bleiben.

Zu meinem zweiten Punkt: Was war das Ergebnis der ersten Nutzenbewertung von Brolucizumab in der nAMD? In dieser Nutzenbewertung im Jahr 2020 lag keine Evidenz vor, die den Anforderungen des AMNOG entsprach. Auf der einen Seite hatten wir daher im Dossier auch keinen Zusatznutzen abgeleitet, und der G-BA hat auf der anderen Seite in seinem Beschluss auch keinen Zusatznutzen festgestellt. Der Beschluss wurde allerdings befristet; denn es war eben eine Studie aufgesetzt worden, die vom G-BA als für die Nutzenbewertung relevant erachtet wurde, und das war die TALON-Studie. Die finalen Ergebnisse der TALON-Studie sollten dann Bestandteil einer erneuten Bewertung sein.

Wie ist nun die aktuelle Evidenzlage für diese erneute Nutzenbewertung? Wir haben für das aktuelle Dossier, wie das so üblich ist, eine systematische Recherche zur aktuellen Evidenzlage durchgeführt. Wir konnten keine RCT identifizieren, die den Kriterien des AMNOG entspricht; denn auch die TALON-Studie erfüllt aus heutiger Sicht die Kriterien für die Nutzenbewertung nicht mehr.

Nun ist die Frage: Warum ist das so? Der Hintergrund ist, dass sich während der Zeit, als diese Studie noch lief, neue wissenschaftliche Erkenntnisse ergaben. Sie wurden entsprechend auch in die Fachinformation übernommen. Das heißt, heute sieht die Fachinformation anders aus als noch bei der letzten Bewertung.

Was bedeutet das konkret? Zum einen betrifft dies Brolucizumab-Patienten, zum anderen aber auch die Aflibercept-Patienten als diejenigen im Vergleichsarm. Die Brolucizumab-Patienten müssen bzw. können heute anders behandelt werden als in der TALON, und genauso trifft dies auch auf den Vergleichsarm der Studie zu, auf die Aflibercept-Patienten. Auch sie müssen bzw. können anders behandelt werden, als es in der Studie der Fall war. Die Abweichungen zeigen sich in dreifacher Hinsicht. Sie betreffen zunächst die Aufdosierungsphase von Brolucizumab, dann die Erhaltungsphase von Brolucizumab und aufseiten der Vergleichstherapie auch die Erhaltungsphase von Aflibercept.

Zum ersten Punkt. Die Fachinformation von Brolicizumab wurde in Bezug auf die Aufdosierung angepasst; denn neue Evidenz zeigt, dass es Patienten gibt, die von selteneren Injektionen in der Aufdosierung profitieren. Deswegen gibt es seit 2023 zwei Optionen der Aufdosierung für die Patienten, entweder drei Injektionen alle vier Wochen oder zwei Injektionen alle sechs Wochen. Das bedeutet: Es kann patientenindividuell aufdosiert werden. In der TALON-Studie hingegen wurden alle Patienten einheitlich noch mit drei Injektionen alle vier Wochen aufdosiert. Diese Wahlmöglichkeit größerer Intervalle konnte in der TALON-Studie nicht mehr umgesetzt werden.

Zum zweiten Punkt. Auf Initiative der EMA wurde verfügt, dass in der Erhaltungsphase der Abstand zwischen zwei Injektionen von Brolicizumab mindestens acht Wochen betragen muss. Auch dies ging dann in die Fachinformation ein. Das Protokoll der TALON-Studie hingegen sah noch Intervalle von mindestens vier Wochen vor, also eine weitaus intensivere Dosierung. Das Protokoll der Studie wurde nachträglich entsprechend geändert. Zu diesem Zeitpunkt war allerdings die Rekrutierung bereits abgeschlossen, und alle Patienten waren schon in Behandlung. Die Studie TALON bildet deshalb für alle eingeschlossenen Brolicizumab-Patienten die Fachinformation nicht korrekt ab.

Zum dritten Punkt, zum Vergleichsarm. Die Anpassung des Studienprotokolls, die ja auf Initiative der EMA geschah, betraf auch den Aflibercept-Arm, denn der Hintergrund war hier: Die Verblindung der Studie musste erhalten bleiben. Daher wurde gleichzeitig zur Veränderung für den Brolicizumab-Arm – also mindestens acht Wochen Abstand – auch der Mindestabstand für die Behandlung im Aflibercept-Arm verändert, in ebenfalls mindestens acht Wochen Abstand. Bei Aflibercept-Injektionen sind allerdings in der Erhaltungsphase laut Fachinformation kürzere Abstände möglich, bis zu Injektionen alle vier Wochen.

Durch diese Veränderungen bilden die Studienvorgaben von TALON die Vorgaben der Fachinformation für Aflibercept auch nicht mehr korrekt ab. Die TALON-Studie kann also die Vorgaben der jeweiligen Fachinformationen nicht abbilden, und zwar für beide Präparate. Deshalb eignet sich die TALON-Studie auch nicht als Grundlage für die Nutzenbewertung.

Lassen Sie mich zusammenfassen: Der erste G-BA-Beschluss zu Brolicizumab in der nAMD war aufgrund der damals noch laufenden Studie TALON befristet. Inzwischen wurde die Fachinformation von Brolicizumab mehrfach angepasst, was in der TALON-Studie entweder teils gar nicht mehr umgesetzt werden konnte oder eben teilweise erst im laufenden Betrieb umgesetzt wurde. Sowohl Brolicizumab als auch Aflibercept, die Vergleichstherapie, wurden in der TALON-Studie nicht gemäß der aktuellen Fachinformation verabreicht. Die TALON-Studie ist damit nicht *mehr* geeignet, um den Zusatznutzen von Brolicizumab im Vergleich zur zVT zu bewerten. Somit können wir aus der aktuellen Evidenzlage keine AMNOG-geeigneten Daten identifizieren und leiten weiterhin keinen Zusatznutzen für Brolicizumab im Vergleich zur zVT ab. – Vielen Dank, und jetzt sind wir gespannt auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wasmuth, für diese Einführung. – Die erste Frage geht an die Kliniker, also Herrn Professor Ziemssen und Herrn Professor Feltgen: Wie sehen Sie jenseits der Frage, ob aus den Studien jetzt AMNOG-relevante Evidenz abgeleitet werden kann, den aktuellen Stellenwert von Brolocizumab innerhalb der Indikation nAMD, besonders unter Berücksichtigung des bekannten Rote-Hand-Briefes? Welche Entscheidungskriterien sehen Sie in der Versorgungspraxis bezüglich der verschiedenen zur Verfügung stehenden VEGF-Inhibitoren? Da gibt es ja verschiedene Optionen, und uns würde interessieren, was am Ende entscheidungs- und handlungsleitend sein kann.

Wer kann uns dazu etwas sagen? – Herr Ziemssen, Sie haben mit dem Kopf genickt; daher sind Sie sofort dran. Wer sich bewegt, hat verloren.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Ich muss mich demnächst besser einfrieren. – Zwar vermeiden wir als Fachgesellschaft immer ein wenig den Begriff „First light Therapy“; aber am Ende ist es, wenn man über Therapieoptionen spricht, immer eine Abwägung des Nutzens in Relation zu potenziellen Nebenwirkungen oder auch Risiken, denen man Patienten mit einer Medikation aussetzt.

Es sieht so aus, dass sich das Sicherheitsprofil von Brolocizumab durchaus von den anderen zur Verfügung stehenden Präparaten unterscheidet, obwohl mittlerweile auch aus nichtinterventionellen Studien, Registerdaten und Real-Life-Studien die Erfahrung gewonnen werden konnte, dass diese unerwünschten Ereignisse, also intraokulare Entzündung, Vaskulitiden und Gefäßverschlüsse, in der Praxis bei vorsichtiger und kontrollierter Gabe seltener aufgetreten sind, als wir es unter der häufigeren Dosierung und in den Zulassungsstudien initial gesehen haben.

Dennoch greift man natürlich, wenn man Alternativen zur Verfügung hat, sehr oft erst einmal auf die anderen Alternativen zurück, sodass es aktuell eher den Stand als ein Medikament hat, das in der zweiten Linie nach initial schlechterem Ansprechen zum Einsatz kommt. Sicherlich gibt es vereinzelt auch Situationen, in denen man sagt: Als initiale Therapie hat es Vorzüge, weil es ein gutes morphologisches Ansprechen bewirkt und weil damit lange Intervalle gewählt werden können; aber zugleich ist eben auch größere Vorsicht in der Nachkontrolle und Nachsorge nach wie vor erforderlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Dr. Ziemssen. – Herr Professor Feltgen.

Herr Prof. Dr. Feltgen (DOG): Was Herr Ziemssen sagt, kann ich nur unterstützen. Ich halte es für ein gutes – ich hoffe, der Ausdruck wird mir nachgesehen – Reservemedikament. Wir haben Patienten, bei denen wir mit diesem Medikament morphologische und anatomische Erfolge erzielen, die wir mit anderen Medikamenten nicht erreichen, wobei es keine richtigen Studiendaten dazu gibt; aber es ist der klinische Eindruck. Insofern bin ich froh, dass es vorhanden ist. Aber es ist nicht dasjenige Medikament, zu dem man zuerst greift. Wir haben

jedoch einzelne Fälle, bei denen wir überzeugt sind, dass dieses Medikament die Veränderung gebracht hat. Deswegen bin ich froh, dass es das gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Feltgen. – Ich sehe jetzt eine Wortmeldung von Frau Preukschat vom IQWiG. – Bitte schön, Frau Preukschat.

Frau Dr. Preukschat: Ich möchte gerne darlegen, dass uns leider immer noch relevante Daten fehlen – das hatten wir auch in der Dossierbewertung geschrieben, und das ist jetzt nach der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers immer noch so –, um die Argumentation tatsächlich nachvollziehen zu können, ob die Studie TALON für die Nutzenbewertung geeignet ist. Tatsächlich sind wir jetzt noch einmal sehr tief in die Daten eingestiegen. Wir halten die Daten aus der Studie TALON, zumindest diejenigen zu Woche 32, für verwertbar für die Nutzenbewertung.

Ich möchte auch gerne noch einmal auf die Argumente eingehen, die der pharmazeutische Unternehmer heute eingangs noch einmal ausgeführt hat.

Zum ersten Argument: Rein die Tatsache, dass in der Studie TALON die alternative Aufdosierung nicht möglich war, sehen wir explizit nicht als Ausschlussgrund für die Studie. In der Fachinformation werden keine Angaben gemacht, wann diese alternative Aufdosierung besser geeignet ist. Das heißt, hier ist – anders als während des Dosierungsintervalls während der Erhaltungsphase – keine individuelle Flexibilisierung, basierend auf Kriterien in der Fachinformation, vorgeschrieben. Daher ist das für uns kein Argument.

Zum zweiten Argument, dem abweichenden Dosierungsintervall in der Erhaltungsphase: Die reine Möglichkeit, ein nicht fachinformationskonformes Dosierungsintervall in einer Studie anzuwenden – ich rede von der Erhaltungsphase –, ist für uns ebenfalls per se kein Ausschlussgrund. Wir brauchen dazu genauere Daten. Das heißt, wir wollen sehen: Wurde denn diese nicht fachinformationskonforme Möglichkeit, dieses Vierwochenintervall, überhaupt von Patienten genutzt, und wenn ja, von wie vielen?

Zudem möchten wir uns auch anschauen, wie groß denn tatsächlich die Abweichungen vom Dosierungsintervall waren: Wie viele Tage waren das, wie lange wurde solch ein nicht fachinformationskonformes Dosierungsintervall gegeben? Das haben wir auch in der Nutzenbewertung beschrieben. Wir haben diese Daten auch jetzt mit der Stellungnahme nicht erhalten.

Und damit wir alle auf dem gleichen Stand sind: Der pharmazeutische Unternehmer hat in der Stellungnahme angegeben, dass im Interventionsarm bis Woche 64 34 Prozent der Patienten aus dem Brolucizumab-Arm mindestens einmal ein Intervall unter acht Wochen hatten; bis Woche 32 waren es 21 Prozent. Sie hatten also dieses jetzt nicht mehr erlaubte Intervall unter acht Wochen. Das heißt, wir liegen hier bei Woche 32 ganz knapp an der 80-Prozent-Grenze, und wir sind nach Sichtung der Datenlage der Meinung, dass diese Daten –

mit Unsicherheiten, die wir natürlich adressieren würden – für die Nutzenbewertung verwertbar sind.

Das heißt zum Beispiel: Wir sehen in den Daten Nachteile bei den Abbrüchen wegen UE, bei den AESIs, den schon erwähnten intraokularen Entzündungen, den Vaskulitiden, den Gefäßverschlüssen. Wir sehen aber auch, dass diese Effekte nicht durch diejenigen Patienten getrieben sind, die ein Vierwochenintervall erhalten haben. Das heißt, diese Nebenwirkungen traten zum ganz überwiegenden Anteil bei Patienten auf, die niemals ein Vierwochenintervall erhalten haben.

Abschließend, bevor ich im Nachgang gerne auch noch einmal etwas zum Aflibercept-Arm sagen kann, habe ich zwei Fragen an den pU: Wie viele der Patienten hatten nur eine einmalige Unterschreitung des Acht-Wochen-Dosierungsintervalls, und wie lang war wirklich diese Unterschreitung? Wir hatten auch in der Dossierbewertung geschrieben, dass wir diese Angabe gerne hätten.

Zudem ist uns jetzt bei Sichtung der Daten aufgefallen, dass es viele Patienten gibt, die nur eine ganz geringfügige Abweichung vom Achtwochenintervall hatten. Das heißt, wir sprechen hier von 53, 54 oder 55 Tagen statt den 56 Tagen. Gehen die betreffenden Patienten mit diesen geringfügigen Abweichungen in die von mir erwähnten 21 Prozent, die Sie in der Stellungnahme nachgeliefert haben, ein? Was uns eigentlich wirklich interessierte, wäre eine Aussage, wie viele Patienten das Präparat in diesem Vierwochenintervall erhalten haben, bei denen es also eine wirklich deutliche Abweichung von der aktuellen Fachinformation gab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Preukschat. – Wer beantwortet das für den pharmazeutischen Unternehmer?

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Zunächst gibt es eine Vorrede von mir, und dann gebe ich an Frau Marx ab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gerne.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Die Vorrede ist kurz: Wir haben es hier mit einer chronischen Erkrankung zu tun. Bei derartigen Erkrankungen bevorzugen wir, sofern sie vorliegen, die längerfristigen Daten, weil wir denken, dass sie aussagekräftiger sind. Bei den Aussagen zu Woche 64 reden wir über 34,4 Prozent der Patienten, wie Frau Preukschat gesagt hatte, die eben nicht FI-konform behandelt wurden. – Dies sei vorangestellt. Jetzt gebe ich für die Detailfragen an Frau Marx.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – Bitte schön, Frau Dr. Marx.

Frau Dr. Marx (Novartis): Sie fragten gezielt danach, wie viele Patienten wirklich nur einmal Behandlungsintervalle von unter acht Wochen hatten. Das waren tatsächlich 49 Patienten, und der Rest der angegebenen 126 Patienten hatte dann sogar mehrfach Intervalle von unter acht Wochen. Hinsichtlich dieser tagesgenauen Berechnung kann ich Ihnen jetzt leider ad hoc nicht sagen, wie weit es abwich. Aber für uns ist tatsächlich relevant: In der Fachinfor-

mation steht „acht Wochen“ und nicht „geringer als acht Wochen“, und damit zählt tatsächlich jedes Intervall unterhalb von acht Wochen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Preukschat?

Frau Dr. Preukschat: Ja, das sehen wir anders. Wir denken, dass man die Daten durchaus mit Augenmaß anschauen muss. Wie gesagt, wir halten die Daten weiterhin für interpretierbar. Wir würden die Daten gerne sehen. Ich meine, die Nebenwirkungen des Medikaments sind ja bekannt. Ich glaube auch gesehen zu haben, dass sie besonders bei Frauen verstärkt auftreten.

Unbenommen der Relevanz für die Nutzenbewertung ist einfach auch auffällig, dass die Daten bisher nicht veröffentlicht wurden, obwohl der Studienabschluss zu Woche 64 jetzt doch schon eine Weile zurückliegt. Es gab einen Kongressbeitrag zu den Woche-32-Daten; auf ClinicalTrials.gov fehlen ebenfalls die entscheidenden Daten genau zu den Abbrüchen wegen UE und zu den AESIs, die uns interessieren. Das heißt, über die Nutzenbewertung hinaus sollten diese Daten der wissenschaftlichen Community zur Verfügung gestellt werden; vielleicht können die Kliniker das auch noch einmal unterstützen.

Abschließend noch einmal zu der Frage: Was ist mit den Woche-64-Daten? Ich glaube, auch da muss man ganz genau hinschauen – ich bitte Sie wirklich, uns diese Daten, die ich gerade erfragt hatte, noch nachzuliefern –, ob diese Daten nicht auch noch verwertbar sind.

Das generelle Argument – dies auch noch einmal zum Aflibercept-Arm –, dass die Daten nicht interpretierbar seien, da die Patienten nach der Protokolländerung kein Vierwochenintervall mehr bekommen durften, zieht aus unserer Sicht auch nicht als relevantes Argument; denn genau diese Patienten mussten die Studie abbrechen: Bei Patienten im Komparatorarm, die ein Vierwochenintervall benötigt hätten, mussten die Daten angeschaut werden. Da gibt es weiterhin offene Fragen aus der Dossierbewertung.

Auch da hatten wir gefragt, was eigentlich mit den Sponsor-Request-Angaben ist, auf die wir uns gestützt hatten. Aber wir wissen ja auch: Es sind anscheinend nicht alleine diese Vierwochenintervalle, die zu Abbrüchen wegen Sponsor-Request geführt haben. Das können auch noch andere Dinge sein; so interpretieren wir die Daten in Modul 5. Auch deswegen sind wir uns hinsichtlich des Aflibercept-Arms und generell bei den Woche-64-Daten nicht sicher, ob sie wirklich nicht interpretierbar sind.

Ganz konkret die Fragen noch einmal an den pharmazeutischen Unternehmer: Was wurde alles unter Sponsor-Request gezählt – es gab da anscheinend auch andere Gründe –, und mit welcher Häufigkeit traten diese Gründe letztlich auf, führten also zu einem Therapieabbruch aufgrund von Sponsor-Request? All das ist wichtig für folgende Frage: Sind die Daten zu Woche 64 aus Sicht des Komparatorarms, des Aflibercept-Arms, vielleicht nicht doch für die Nutzenbewertung geeignet? Auch diese Daten fehlen uns.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Novartis hat sich gemeldet. – Bitte schön.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Das war jetzt eine ganze Reihe von Fragen, Frau Preukschat; vielen Dank dafür. Wir würden versuchen, sie etwas zu sortieren. Deswegen antwortet zuerst Frau Ohler und dann Herr Junkes, wenn das möglich wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Frau Ohler (Novartis): Zu der Frage, ob die Daten vorlagen bzw. die TALON-Daten verfügbar sind: Wir haben die Studiendaten zur TALON-Studie wie üblich im Nutzendossier beim G-BA eingereicht, nämlich im Modul 5. Auch dem IQWiG haben wir wie üblich den Zugang gewährt. Wir gehen mit den Daten entsprechend transparent um.

Herr Dr. Junkes (Novartis): Zum Thema Sponsor-Request, was Sie eben gerade angesprochen haben, Frau Preukschat: Theoretisch fallen die AEs of special Interest auch darunter, aber die Ereignisse an sich sind in dieser Studie sehr selten aufgetreten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Preukschat, das nehmen wir zur Kenntnis, nicht?

Frau Dr. Preukschat: Ja. – Das ist leider nicht genau genug. Da brauche ich eine detaillierte Aufschlüsselung: Was ist tatsächlich als Sponsor-Request-Abbruch gezählt worden?

(Das Anhörungsteam von Novartis Pharma GmbH berät sich)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzung von Novartis, oder lassen wir es so stehen?

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Gerne noch ergänzend dazu: Wir sprechen insgesamt von acht Ereignissen in der Studie TALON, und zwar dreimal Netzhautvaskulitis und fünf Gefäßverschlüsse.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Preukschat.

Frau Dr. Preukschat: Und wie viele davon im Aflibercept-Arm, und habe ich es richtig verstanden, dass diese Ereignisse als Sponsor-Request gezählt wurden?

Frau Dr. Marx (Novartis): Von den von meinem Kollegen genannten Ereignissen waren es sieben im Brolucizumab-Arm und eines im Aflibercept-Arm.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Preukschat, okay?

Frau Dr. Preukschat: Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kunz, GKV-SV.

Frau Kunz: Ich habe tatsächlich noch einmal eine Frage zur Therapie im Anwendungsgebiet. Die zugelassenen VEGF-Inhibitoren sind alle bei therapienaiven Patienten zugelassen, aber auch bei vorbehandelten Patienten. Unsere Frage ist zum einen: Wie wird bei bereits vorbehandelten Patienten vorgegangen? Wird dann auf einen anderen VEGF-Inhibitor umgestellt? Vielleicht können das die Kliniker beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte, Professor Feltgen.

Herr Prof. Dr. Feltgen (DOG): Wir switchen; es ist der offizielle Begriff des Switchings, wenn man die Therapie in der Substanzklasse, aber auch über die Substanzklasse hinaus ändert. Dazu gibt es aus den USA vom September letzten Jahres ganz schöne Daten, dass, wenn man die Gruppe der Patienten betrachtet, die auf Brolicizumab gewechselt wurden, sowohl die morphologischen Ergebnisse besser sind als auch die Intervalle verlängert werden können. Da scheint ein Effekt zu bestehen. Deswegen meinte ich vorhin auch: Für mich ist es ein gutes Reservemedikament, also ein Medikament, das durchaus seinen Platz hat, aber nicht in erster Linie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ziemssen, okay oder Ergänzung?

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): War die Frage darauf ausgerichtet, wie wir dann beim Wechsel behandeln, im Vergleich zu naiven Patienten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): So hatte ich es verstanden, und Frau Kunz hatte im Hintergrund noch die Frage: Was ist angesichts der verschiedenen in der Substanzklasse vorhandenen Wirkstoffe möglicherweise eine Behandlungsalternative, wenn man Brolicizumab hinwegdenken würde? Also, wenn Sie jetzt einen nicht therapienaiven Patienten haben, erste Linie, und es gäbe Brolicizumab nicht, was würden Sie dann in einer solchen Situation tun? – Herr Ziemssen, bitte.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Es gibt als zugelassene Therapien Aflibercept, Ranibizumab und Faricimab, das eben einen bispezifischen Antikörper mit Angiopoietin-2 darstellt. Man kann im Prinzip insofern sowohl innerhalb eines VEGF-Inhibitors wechseln als auch auf diesen dualen Inhibitionsmechanismus alternativ zum Brolicizumab wechseln.

Auf der einen Seite sind, was diese nicht-naiven Patienten angeht, die Studienlage und die Fachinformationen leider nicht so präzise. Trotzdem zeigt die klinische Erfahrung, dass man einen vorbehandelten Patienten fast so wie einen therapienaiven Patienten betrachten kann. Das heißt nicht, dass man immer mit einem sogenannten Upload, also einer mehrfachen Behandlungsserie, beim Wechsel startet. Das heißt aber, dass man etwas genauer und präziser die Nachkontrollintervalle anhand der Vorbehandlung und des Ansprechens zuvor beobachtet.

Wenn man zum Beispiel aus relativ langen Intervallen kommt, ist das Problem immer, dass es eventuell nur ein kürzeres Ansprechen ist, nicht aber gar kein Ansprechen. Das heißt, man muss natürlich dann auch schauen: War eventuell mein vorheriges Kontrollintervall zu lang, nicht aber das Medikament schlechter wirksam?

Auf der anderen Seite unterstreichen wir auch das, was Frau Preukschat gesagt hat, dass wir natürlich Interesse an den Darstellungen der TALON-Studie haben. Ich habe im Buschfunk schon gehört, es werde wahrscheinlich eine Publikation geben. Aber dies hat natürlich auch eine andere Qualität als die detaillierte Analyse, die wir hier gemeinsam betreiben. Deshalb

wäre schon mein Wunsch für die Zukunft, dass solche Daten durchaus auch für die Nutzenbewertung zur Verfügung gestellt werden.

Es ist durchaus interessant – das war ja eine der wenigen wirklichen Head-to-Head-Studien, die die Intervalle verblindet verglichen haben –, dass wir dieses Wissen mitnehmen können. Es ist schade – ich sage das bewusst, auch weil ich viele Hersteller sehe –, wenn Studien auf den Weg gebracht werden, die sich allein auf Non-inferiority und sich diffus unterscheidende Wiederbehandlungsalgorithmen fokussieren, dann aber natürlich nicht so hart aussagekräftig sind, um eventuelle Substanzunterschiede auch wirklich zu detektieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt noch einmal die Nachfrage: Frau Kunz, ist die Frage beantwortet? – Weitere Fragen?

Frau Kunz: Ja, vielen Dank; die Frage wurde beantwortet. Ich hätte noch eine Rückfrage zu der Antwort.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Frau Kunz: Sie bezieht sich auf den Stellenwert des Wirkstoffes Faricimab. Er ist im vorliegenden Anwendungsgebiet noch nicht so lange zugelassen. Da würde uns tatsächlich der Stellenwert in der Versorgung interessieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen? – Bitte.

Herr Prof. Dr. Feltgen (DOG): Faricimab ist ein neues und ein sehr gut wirksames Medikament, das seinen Platz findet und das auch mit längeren Behandlungsintervallen arbeitet. Es gibt uns jetzt relativ neu die Möglichkeit an die Hand, die Intervalle auszudehnen, ähnlich wie es beim Brolucizumab geplant ist. Das ist ein neues und starkes Medikament, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ziemssen, Ergänzung oder auch dieser Meinung?

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Man muss sich noch einmal in Erinnerung rufen, dass die sicherheitsrelevanten Ereignisse auch bei Brolucizumab im Prinzip erst nach der FDA-Zulassung ein Thema wurden. Das heißt, erst dann hat man im Rückblick auf die Phase-III-Studien gesehen, dass dieses Signal vorhanden war, und hat sich auch den Mechanismen und der Bewertung dieses Sicherheitsproblems genauer zugewandt. Von daher hat natürlich nach der Zulassung von Faricimab auch dort eine größere Vorsicht geherrscht, vorbehandelte Patienten auf ein neues Medikament umzustellen.

Mittlerweile sind aber schon auch hohe Behandlungszahlen dokumentiert. Es gibt zudem erste Berichte über intraokulare Entzündungen unter Faricimab, die es, aber selten, natürlich auch unter Aflibercept gibt. Es ist sicherlich interessant – und die Zukunft wird das zeigen –, wie sich die Raten und die Einflussfaktoren solcher intraokularer Entzündungen dann im Vergleich darstellen werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt noch einmal Frau Kunz: Okay oder Nachfrage?

Frau Kunz: Vielen Dank. – Für mich ist jetzt Folgendes noch nicht ganz klar: Wird es immer noch eher zurückhaltend eingesetzt, also werden eher bevorzugt die etablierten Therapeutika verordnet, so wie ich das jetzt verstanden habe, also Aflibercept und Ranibizumab, oder habe ich das jetzt einfach nur falsch verstanden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Feltgen.

Herr Prof. Dr. Feltgen (DOG): Dazu gibt es keine offizielle Empfehlung, aber viele der Anwender nutzen das Faricimab. Es dauert immer ein bisschen: Wenn ein neues Medikament auf den Markt kommt – gerade jetzt mit der Erfahrung mit dem Brolocizumab –, dann nimmt man in der Regel erst einmal die Wechsellpatienten und versucht sich so heranzuschleichen, sodass man keine Komplikation, die noch nicht bekannt war, einfängt. Aber mittlerweile kennen wir das Medikament schon ganz gut, haben gutes Vertrauen in das Medikament gefasst, und deswegen ist das ein Medikament, das zunehmend angewendet wird. Ja, es wird also viel angewendet. – War das die Frage? – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kunz? – Okay. – Dann Frau Bickel, KBV.

Frau Bickel: Mich würden auch noch einmal die bislang noch nicht veröffentlichten Daten interessieren. Wenn ich es richtig verstanden habe, hat die Firma Novartis jetzt darauf abgehoben zu sagen, sie hätten das ja im Modul 5 dargelegt. Aber das Modul 5 ist natürlich nicht das, was der Öffentlichkeit zugänglich ist. Jetzt dazu noch einmal der Aspekt, den auch Herr Professor Ziemssen im Buschfunk gehört hat: Werden die Daten veröffentlicht, und wenn ja, wann?

Die nächste Frage ist: Welchen Einfluss hatte die TALON-Studie auf die Fachinformation zu Brolocizumab, über das Intervall hinaus, das verlängert werden musste? Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen,

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Junkes.

Herr Dr. Junkes (Novartis): Vielen Dank für die Frage. Selbstverständlich führen wir die Studie durch, um anschließend dann auch einer breiteren wissenschaftlichen Gemeinde sämtliche Ergebnisse zur Verfügung zu stellen. Die TALON-Studie wurde auf wissenschaftlichen Kongressen bereits in Auszügen präsentiert, und Vollpublikationen sind angestrebt, wobei dann noch einmal mehr in die Details gegangen werden wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Buschfunk ist ja okay, aber wie steht es mit dem Zeitfenster?

Herr Dr. Junkes (Novartis): Dieses Jahr soll noch etwas kommen. Das hängt natürlich immer davon ab, wie das Schreiben vorangeht, aber auch davon, wie es mit dem Review funktioniert.

Der zweite Punkt, die Fachinformation: Auch das wird selbstverständlich gemacht. Dazu ist Novartis schon mit der EMA in Verhandlungen, wobei eine Aktualisierung der Fachinformation angestrebt wird. Auch da der Zeithorizont: Das könnte auch dieses Jahr noch passieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Wissen Sie denn, was die Fachinformation ungefähr beinhalten wird?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Junkes.

Herr Dr. Junkes (Novartis): Das wird auf Folgendes abzielen: Weil die TALON-Studie ja nicht nur Head to Head durchgeführt wurde, sondern es da, wie die Herren Professoren schon gesagt haben, auch um die Intervalllänge geht, um die Behandlungslänge zwischen den einzelnen Indikationen – das ist das Hauptthema der TALON-Studie –, soll dies in der Fachinformation reflektiert werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel?

Frau Bickel: Okay, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Preukschat.

Frau Dr. Preukschat: Ich hatte kurz bei Frau Bickel ein Missverständnis herausgehört, das ich gerne aufklären würde: Die Änderung in der Fachinformation, dass das Vierwochenintervall nicht mehr erlaubt war, stammte aus der MERLIN-Studie. Das ist eine andere Studie mit einem fixen Vierwochenintervall in der Erhaltungsphase bei vorbehandelten Patienten, also auch bei einer anderen Patientengruppe als hier. Aus dieser Studie resultierte dann die Änderung, sodass auch in der TALON-Studie ab einem gewissen Zeitpunkt dieses Vierwochenintervall nicht mehr erlaubt war.

Außerdem noch etwas zum Punkt der Transparenz: Wie es Frau Bickel schon gesagt hat, halte ich das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers überhaupt nicht für transparent. Zum einen ist seine Argumentation einfach nicht durch Daten gestützt. Das war sie weder im Dossier, noch ist sie es jetzt in der Stellungnahme, wo uns auch immer noch entscheidende Daten fehlen, um die Argumentation nachvollziehen zu können. Sie habe ich heute gefordert; ich hoffe, dass wir sie im Laufe der Woche noch erhalten werden.

Zudem haben wir weiterhin keine Aufarbeitung der Daten gemäß Dossiervorlage, inklusive zum Beispiel Subgruppenanalysen nach Geschlecht. Wir wissen, dass gerade bei den Frauen das Risiko für diese intraokularen Entzündungen erhöht ist.

Meine letzte Frage an die Kliniker bezieht sich darauf, ob sie dies den Daten ebenfalls entnehmen. Auch diese Subgruppenanalysen gibt es zum Beispiel im Modul 5 gar nicht, weil sie in der Studie interessanterweise nicht vorgesehen waren. All das wären Dinge, die uns im Rahmen der Nutzenbewertung sehr interessierten. – Das noch einmal als Kommentar dazu, dass aus meiner Sicht das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers sehr intransparent ist.

Abschlussfrage an die Kliniker: Was wissen Sie dazu, inwieweit das Risiko für diese spezifischen AESI – intraokulare Entzündungen, Okklusion, Vaskulitiden – bei Frauen tatsächlich noch einmal höher ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Frau Preukschat. – Wer möchte darauf antworten?

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Vielleicht starte ich, und Herr Dr. Feltgen korrigiert mich dann. – Es ist auf der einen Seite richtig, dass es unter der Gruppe der betroffenen Patienten eine klare Präferenz für das weibliche Geschlecht gibt; aber auf der anderen Seite ist, wenn ich das als relative Risikoerhöhung oder Odds Ratio darstelle, die Streuung trotzdem relativ breit, weil die Ereignisse natürlich selten sind. Es gab darüber hinaus eine gewisse Häufung im asiatischen Bereich.

Selbstverständlich hilft mir das nicht in dem Sinne, dass ich meine Patientinnen beraten und sagen kann: „Weil Sie weiblichen Geschlechts sind, scheidet das als Behandlungsoption aus.“ Man verfährt im Alltag nicht so, dass man diese Gruppe dann von vornherein ganz herausnehmen würde.

Was die Aufarbeitung der Sicherheitsprobleme betrifft, gibt es einen Hinweis, dass es eine hohe Konzentration von drug-related Antibodies im Zusammenhang mit einer hohen VEGF-Konzentration sein könnte, die dann letzten Endes eine Schwelle für diese intraokulare Entzündung überschreitet. Von daher gab es aber auch Versuche, die Existenz dieser drug-related Antibodies bei Patienten im Serum vorher zu testen und nachzuweisen. Wir sehen da kein einheitliches Muster, dass dort eine deutliche Präferenz für das weibliche Geschlecht besteht oder dass wir einen klaren Vorhersagewert für vorbehandelte versus therapienaive Patienten hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Ziemssen. – Herr Professor Feltgen, Ergänzung oder Haken dran?

Herr Prof. Dr. Feltgen (DOG): Ganz kurz, nur zwei Sätze: Es ist tatsächlich so, dass Frauen häufiger betroffen waren. Das liegt sehr wahrscheinlich auch daran, dass Frauen bei immunologischen Reaktionen am Auge grundsätzlich vermehrt betroffen sind; auch bei einer Uveitis sind sie mehr betroffen.

Wir waren alle schockiert, als diese Komplikationen berichtet wurden, und haben besonders auf diesen Zusammenhang geachtet. Das heißt, wir haben besonders hingeschaut. Bei einer auffälligen Anamnese gerade bei Frauen haben wir das Medikament dann nicht gegeben. Für mich ist die Erklärung, warum wir diese Entzündung im Alltag kaum noch sehen, dass wir die Anamnese ganz anders erheben, als wir es bis dahin gewohnt waren. Ich glaube, es hat sich zwar nicht erübrigt, aber wir sind da sehr vorsichtig geworden. Deswegen sehen wir es im klinischen Alltag nicht mehr so häufig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Preukschat, okay oder eine Nachfrage?

Frau Dr. Preukschat: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich noch eine Wortmeldung von Frau Kunz vom GKV-SV.

Frau Kunz: Ich habe tatsächlich noch eine Frage zu den wirkstoffspezifischen Antikörpern, die auch gerade eben erwähnt wurden. In der schriftlichen Stellungnahme wurde darauf hingewiesen, dass es Stichproben gibt, die darauf hindeuten, dass unter Brolucizumab höhere Spiegel dieser Antikörper vorliegen. Unsere Frage ist: Wie wird dann in der Praxis damit umgegangen? Wird regelhaft dieser Antikörperspiegel bestimmt, und was passiert, wenn diese Antikörper erhöht sind? Wird dann ein Wechsel der Therapie vorgenommen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Kunz. – Wer möchte darauf antworten, Herr Ziemssen oder Herr Feltgen?

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Das wird im Regelfall im klinischen Alltag nicht bestimmt, sondern war nur Teil von Forschungsprojekten, zumal eine solche Bestimmung auch gewissen Aufwand benötigt. Dafür gibt es noch keinen Schnelltest wie jetzt in Bezug auf Corona-Antikörper. Insofern waren auch die positiven oder negativen prädiktiven Vorhersagewerte nicht gut genug, um sich wirklich allein auf eine solche Antikörpertestung zu verlassen. Ansonsten wäre das sicherlich ein gangbarer Weg, dies der Beratung von Patienten voranzustellen oder vorzuschalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Ziemssen. – Frau Kunz, Frage beantwortet oder Nachfrage?

Frau Kunz: Ja, vielen Dank; Frage beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich sehe jetzt keine weiteren Fragesteller mehr. Wer noch etwas fragen möchte, muss jetzt ganz flott klicken. – Niemand mehr.

Dann gebe ich Novartis die Möglichkeit, noch einmal zusammenzufassen, wenn das gewünscht ist. – Herr Wasmuth, ich nehme an, Sie machen das.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Zunächst einmal vielen Dank für die Diskussion. Ich hoffe, wir konnten zumindest die eine oder andere Frage aufklären.

Als wir hier vor drei Jahren beim letzten Verfahren zur nAMD zusammensaßen, war die TALLON-Studie in Arbeit. Dies bot die Aussicht auf eine neue Evidenz, die vielleicht dazu beiträgt, etwas über den Zusatznutzen von Brolucizumab zu sagen. Deshalb gab es damals keinen Zusatznutzen und eine Befristung des Beschlusses, damit eben diese Daten aus der TALLON-Studie einfließen können.

Jetzt sind wir drei Jahre weiter, und es ist einiges passiert; denn die Fachinformation von Brolucizumab wurde aufgrund neuer Erkenntnisse mehrfach geändert, auch klinischer Erkenntnisse im Laufe der drei Jahre. Ich hoffe, wir haben das deutlich gemacht: Wenn man sich das anschaut, dann passen die Kriterien der Studie eben nicht mehr zu der aktuellen Fachinformation. Wir haben auch gezeigt, dass sowohl zur Woche 32 als auch zur Woche 64

mehr als 20 Prozent der Patienten eine nicht fachinformationskonforme Therapie erhalten haben. Das sind eben die üblichen Regeln, an die wir normalerweise im Zusammenhang mit dem AMNOG denken, wenn wir über die Bewertung einer Studie sprechen.

Damit ist die Studie aus aktueller Sicht im Gegensatz zu dem, was man vielleicht 2020 erwartet hatte, nicht mehr geeignet, um einen Zusatznutzen abzuleiten, und wir erwarten auch keine weiteren Daten für dieses Indikationsgebiet für Brolucizumab mehr. Die TALON-Daten – der Kollege hat es schon erwähnt – werden wir natürlich noch als Vollpublikation veröffentlichen.

Damit komme ich zurück auf 2020. Der Beschluss von 2020 stellt eigentlich immer noch die heutige Situation dar. Damals gab es noch die Aussicht auf die TALON-Studie; deshalb erfolgte damals die Befristung. Wir sehen heute: Die Studie ist eben nicht geeignet, weder formal noch faktisch, und zwar aufgrund der Anzahl der Patienten, die eben nicht FI-konform behandelt wurden. Wir sehen, dass sie eben nicht für die Bewertung geeignet ist.

Damit ist mein Fazit, dass wir eigentlich heute wieder an dem Punkt sind, an dem wir beim Beschluss von 2020 waren. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wasmuth, herzlichen Dank vor allen Dingen an Herrn Professor Feltgen und Herrn Professor Ziemssen dafür, dass sie uns hier fachliche Fragen beantwortet haben.

Damit können wir diese Anhörung beenden. Ich bedanke mich noch einmal bei allen, die Fragen gestellt und solche beantwortet haben, und wünsche denjenigen, die uns jetzt verlassen, einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 11:59 Uhr