

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 Brolucizumab 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 Brolucizumab. 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 Brolucizumab wichtig sind. Das ist einmal: Wie und wo wirkt Brolucizumab? Das Zweite ist: Wie häufig soll Brolucizumab 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. Brolucizumab 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. Brolucizumab 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 Brolucizumab 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 Brolicizumab 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 Brolicizumab 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 Brolicizumab 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, Brolicizumab 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 die-

ser 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 Uhr