

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

hier: Wirkstoff Brolucizumab (D-808)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses
am 5. September 2022
von 15:30 Uhr bis 16:17 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



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

Frau Dr. Eichinger

Frau Finkes

Frau Dr. Maslanka Figueroa

Herr Dr. Wasmuth

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Roche Pharma GmbH:**

Frau Dr. Berning

Frau Dr. Pfeiffer

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG:**

Frau Dr. Ustyugova

Frau Dr. Waldeck

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

Frau Caruso

Herr Prosche

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Mitglied der AWMF, Berufsverband der Augenärzte (BVA):**

Herr Prof. Dr. Ziemssen

Herr Prof. Dr. Pauleikhoff

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

Herr Dr. Rasch



Beginn der Anhörung: 15:30 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses am Montag, dem Anhörsungstag. Wir beschäftigen uns jetzt mit einem neuen Anwendungsgebiet von Bro-lucizumab: Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems.

Wir haben als Basis der heutigen Anhörung die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. Juli dieses Jahres, zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer Novartis Pharma GmbH Stellung genommen hat. Als weitere pharmazeutische Unternehmer haben Bayer Vital GmbH, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG und Roche Pharma AG Stellung genommen, außerdem als Fachgesellschaften die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft und der Berufsverband der Augenärzte Deutschlands in einer gemeinsamen Stellungnahme sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wir müssen zunächst die Anwesenheit feststellen. Für Novartis Pharma, also den pU, sind Herr Dr. Wasmuth, Frau Finkes und Frau Dr. Figueroa zugeschaltet. Ich weiß nicht, wie es ausgesprochen wird; vielleicht helfen Sie uns.

(Frau Dr. Maslanka Figueroa: Der erste Nachname Maslanka ist einfacher!)

– Dann nehmen wir den; das erleichtert mir das weitere Vorgehen. – Ebenfalls für Novartis ist Frau Dr. Eichinger zugeschaltet.

Außerdem sind Herr Ziemssen und Herr Professor Pauleikhoff von der DOG zugeschaltet, Frau Dr. Berning und Frau Dr. Pfeiffer von Roche, ebenso Frau Waldeck von Boehringer. Frau Ustyugova von Boehringer scheint zu fehlen. Weiter sind Herr Prosche und Frau Caruso von Bayer zugeschaltet, und Herr Rasch vom vfa ist auch immer noch treu dabei. – Dann frage ich: Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, auf den Wirkstoff im neuen Anwendungsgebiet und die Dossierbewertung einzugehen. Anschließend werden wir in die Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. – Machen Sie das, Herr Wasmuth?

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Ja, genau, das übernehme ich heute.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann bitte schön, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Sehr geehrte Damen und Herren! Ich darf mich zunächst einmal für die Einladung zur heutigen Anhörung zu Bro-lucizumab bedanken und zu Beginn zunächst mein Team vorstellen. Wir sind heute zu viert hier. Auf der einen Seite haben wir Frau Dr. Eichinger für die Statistik, Frau Dr. Maslanka für die Medizin und Frau Finkes für Dossier und Gesundheitsökonomie. Mein Name ist Timo Wasmuth, ich glaube, den meisten bekannt. Ich bin bei Novartis verantwortlich für AMNOG-Dossiers.

Sie haben es bereits gesagt, Herr Professor Hecken: Heute geht es um Bro-lucizumab, und zwar bei erwachsenen Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems. Das sind Patienten, die schweren Diabetes haben, und in der Folge können eben Erkrankungen an den Nieren, an den Nerven, aber auch an den Augen auftreten. Die Erkrankung kann zu sehr starken Sehbeeinträchtigungen und sogar zur Erblindung führen. Für die Patienten bedeutet das Makulaödem deshalb eine außerordentlich hohe Belastung.

In meinem Eingangsstatement möchte ich drei Punkte ansprechen. Zum Ersten. Wir wollten höchste Ansprüche an die Evidenz erfüllen. Das heißt, wir haben zwei Schwesterstudien durchgeführt, die Studien KITE und KESTREL. Sie waren die Basis für eine Metaanalyse. Im zweiten Punkt möchte ich darauf eingehen, wie die Ergebnisse dieser Metaanalyse zu Sehschärfe und Lebensqualität waren. Im dritten Punkt möchte ich darstellen, dass sich eben auf Basis dieser Evidenz auch der Zusatznutzen für Bro-lucizumab zeigt, und zwar bei den Nebenwirkungen im Bereich der Nieren und der Harnwegserkrankungen. Gerade die Auswirkungen auf die Nieren sind bei Patienten mit schwerem Diabetes doch besonders bedeutsam.

Zunächst zum ersten Punkt, zur Evidenzgrundlage. Der G-BA hat eine zVT bestimmt, und wir haben zu dieser zVT zwei Schwesterstudien durchgeführt, beide als RCT. Diese Konzeption ermöglichte es, eine Metaanalyse zu machen. Das heißt, wir erreichen hier den höchsten Evidenzgrad und haben eine sehr sichere Datengrundlage.

Zum zweiten Punkt, den Ergebnissen zur Sehschärfe und zur Lebensqualität. Zunächst zur Sehschärfe. Die Verbesserung der Sehschärfe war in beiden Studienarmen vergleichbar. Gemessen wurde die Sehschärfe immer anhand der bestkorrigierten Sehschärfe. Außerdem zeigt die Metaanalyse auch hinsichtlich der Lebensqualität in beiden Armen eine vergleichbare Verbesserung. Gemessen wurde die Lebensqualität anhand des Fragebogens VFQ 25.

Mein dritter und letzter Punkt betrifft nun den Zusatznutzen bei den Nebenwirkungen. Wir sehen bei Brolicizumab in der Metaanalyse einen statistisch signifikanten Vorteil bei Nebenwirkungen. Dieser Vorteil zeigt sich genau bei den Auswirkungen auf Organe, die bei den Diabetern ganz besonders in Mitleidenschaft gezogen sind, nämlich bei der System Organ Class Nieren- und Harnwege. Gerade für die Patienten mit schwerem Diabetes ist dies auch hochgradig bedeutsam. Dieser signifikante Vorteil von Brolicizumab ist eben auch gut medizinisch begründbar.

Im Kern geht es darum, dass Brolicizumab kompakt geformt ist. Welche Konsequenzen hat das nun? Zum einen wirkt es gezielt im Auge und damit dort, wo es wirken soll; zum anderen ist damit auch eine schnellere systemische Clearance verbunden. Das heißt, der Wirkstoff wird schneller aus dem Körper entfernt und führt damit potenziell zu wenig systemischen Nebenwirkungen. Die kompakte Molekülgröße hat aber noch einen zweiten Vorteil. Dadurch sind hohe Konzentrationen von Brolicizumab gezielt im Auge erreichbar. Brolicizumab führt also zu einer hohen Durchdringung der Retina, die Flüssigkeit wird besser reduziert, und dies erlaubt die Injektionsintervalle zu verlängern. Es ist also möglich, dass der Patient weniger Injektionen bekommt.

Lassen Sie mich zusammenfassen. Durch die Studien KITE und KESTREL und deren Metaanalyse konnten wir einen sehr hohen Evidenzgrad für die Nutzenbewertung liefern. Es hat sich gezeigt, dass Brolicizumab die Sehschärfe und die Lebensqualität in vergleichbarem Ausmaß wie die zVT verbessert. Den Zusatznutzen leiten wir aufgrund einer geringeren Rate an Nebenwirkungen bei den Nieren- und Harnwegserkrankungen unter Brolicizumab ab. – Vielen Dank zunächst für die Aufmerksamkeit. Wir freuen uns auf die Diskussion mit Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wasmuth, für diese Einführung. Sie haben das Stichwort „Nebenwirkungen“ genannt. Sie rekurrieren insbesondere auf die Nieren- und Harnwegserkrankungen.

Meine Frage geht jetzt an die beiden klinischen Experten, Herrn Professor Ziemssen und Herrn Professor Pauleikhoff. Wir kennen ja den Rote-Hand-Brief vom November 2021, in dem auf erhöhte Raten nichtinfektiöser intraokularer Entzündungen und anderes hingewiesen worden ist. Deshalb meine Frage: Handelt es sich bei diesen nichtinfektiösen intraokularen Entzündungen aus Ihrer Sicht um gut behandelbare, reversible Nebenwirkungen, oder sind sie für die Betroffenen mit bleibenden Einschränkungen verbunden? Für mich ist in diesem Zusammenhang auch bedeutsam, dass die EMA in der jetzigen Zulassung keine besonderen Vorkehrungen gefordert hat, um diesen zu begegnen.

Außerdem würde mich interessieren, anknüpfend an das, was Herr Wasmuth eben gesagt hat, ob sich das Nebenwirkungsprofil von Brolicizumab über die genannten intraokularen Entzündungen hinaus von Aflibercept oder Ranibizumab unterscheidet. Herr Wasmuth hat darauf hingewiesen, dass aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmens hier Vorteile, bezogen auf Nebenwirkungen im Bereich von Nieren- und Harnwegserkrankungen, festzustellen seien. Mich würde interessieren, ob Sie das bestätigen können und wie Sie den Stellenwert von Brolicizumab gegenüber Aflibercept und Ranibizumab insgesamt einschätzen.

Also noch mal: Sind diese intraokularen Dinge irgendwie zu händeln, oder muss man da extrem vorsichtig sein, und wo gibt es ansonsten signifikante Unterschiede? – Wer möchte beginnen? – Herr Ziemssen, Sie; dann fangen wir mit Ihnen an.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG/BVA): Also, die Entzündungsthematik ist schon so, dass, wenn wir vorsichtig auf die Studiendaten schauen, das Bild sehr dem ähnelt, was wir auch schon aus den Diskussionen hinsichtlich der Makuladegeneration kennen.

Man kann grundsätzlich sagen, dass wir zwar schon aufgrund der Sensitivität und auch der frühen Maßnahmen da weniger schlimme, bleibende irreversible Schädigungen im klinischen Alltag sehen, dass aber trotz dieser kleinen Raten durchaus im Einzelfall eine okklusive Vasculitis oder eine foudroyante Entzündung auch mit einer bleibenden irreversiblen Sehbeeinträchtigung einhergehen kann. Deshalb würden wir das jetzt nicht grundsätzlich als weniger ernstzunehmende Nebenwirkung sehen, sondern das ist durchaus etwas, was auch mit den Patienten besprochen werden muss und was auch im Moment jedenfalls bei der Indikation diabetisches Makulaödem nicht grundsätzlich anders zu sein scheint als bei der vorhergehenden Indikation.

Insofern ist es schon so, dass man aufgrund des Deltas der nichtinfektiösen Entzündung, das wir in den Studien sehen, vorsichtig sein muss. Ich möchte da nur noch einmal daran erinnern, dass man diese Problematik überhaupt erst nach den Zulassungsstudien seinerzeit identifiziert hatte. Das war also etwas, was erst in der klinischen Anwendung so richtig deutlich wurde, und erst bei der Rückschau auf die Studiendaten wurde es dann bestätigt und wurde deutlich, dass das Signal schon da war. Nichtsdestotrotz ist es sicherlich so, dass auch Vorteile mit der Substanz verbunden sind, wenn man gerade initial mit relativ langen Behandlungsintervallen arbeiten kann.

Hinsichtlich Ihrer weiteren Frage in Richtung Nutzen oder geringeres Nebenwirkungsspektrum nur im Nieren- und Harnwegsbereich wäre ich recht vorsichtig; denn wir wissen zum Teil, dass diese Einordnungen nach der MedDRA-Klassifikation über verschiedene Erkrankungsbilder recht bunt gemischt sind. Meines Wissens gibt es zumindest jetzt, abgesehen von dieser theoretischen Rationale – wir haben mit dem Single-Chain-Molekül eine niedrige Bioverfügbarkeit und eine rasche Clearance –, ansonsten keine robuste Validierung, dass man zum Beispiel Signale hat, dass die eGFR oder belastbare Nierenparameter sich in dieser Studiengruppe unterscheiden haben.

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

Herr Prof. Dr. Pauleikhoff (DOG/BVA): Vielleicht darf ich kurz das ergänzen, was Herr Ziemssen schon sagte. Ich glaube auch, dass die Ärzte dadurch, dass man weiß, dass bei Brolicizumab so etwas auftreten kann, hinsichtlich der intraokularen Nebenwirkungen vorsichtiger werden, sprich: auch häufiger nachgucken, was sie vielleicht früher weniger getan haben, um etwas früher zu erkennen und dann frühzeitig mit Steroiden und Ähnlichem dem entgegenzuwirken und vielleicht auch das Medikament absetzen.

Ich glaube, diese Rate von 1 Prozent derjenigen, die in diese Richtung reagieren, scheint in allen Studien immer wieder aufzutauchen und hängt, wie gesagt, mehr von dem Molekül und der Immunogenität ab und weniger mit der Kleinheit des Moleküls zusammen: Weil es so klein ist, verursacht es bei einigen mehr solche Immunreaktionen. Wer das bekommt oder nicht, das lässt sich vorher nicht ganz klar herauszubekommen.

Hinsichtlich des Systemischen kann ich mich auch nur Herrn Ziemssen anschließen. Nehmen wir es einmal andersherum: Es sind ja schon Riesenanalysen mit Aflibercept und Ranibizumab gelaufen, was letztlich als Nebenwirkungsprofil da ist. Die etwas höheren systemischen Level, die durch die geringere oder langsamere Clearance aus dem Blut nachher auftauchte, hat eigentlich nicht zu Signalen geführt, dass das irgendwie gegenüber Kontrollgruppen höher war. Ich weiß wirklich nicht, ob das so vergleichbar ist, was da quasi gemessen worden ist: dass

zwischen Nieren- und Harnwegserkrankung jetzt Unterschiede auftauchen, die letztlich mit der besseren Clearance in Verbindung zu bringen sind, oder umgekehrt zu sagen, eine langsamere Clearance bewirkt hier höhere Raten. Also, Signale gegenüber Kontrollen mit höheren Signalen sind mir wenigstens nicht bekannt, sind aber in den bisherigen Sicherheitsanalysen – natürlich bei den Zulassungsstudien, aber natürlich auch hinterher bei Beobachtungsstudien – viel untersucht worden, aber nie aufgetaucht. Deshalb kann ich das nicht so genau einordnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt hat sich Novartis gemeldet. Ich weiß nicht, wer es ist. – Frau Maslanka, bitte.

Frau Dr. Maslanka (Novartis): Ja, wir verstehen die Bedenken bezüglich der intraokularen Entzündungen. Das Thema Sicherheit ist auch für Novartis ein wirklich wichtiges Thema; da schauen wir sehr genau hin und sind auch immer transparent mit den Daten umgegangen.

Die Daten für die altersbedingte Makuladegeneration sind bekannt. Heute reden wir ja über den Zusatznutzen von Brolicizumab beim diabetischen Makulaödem, und hier zeigt die Metaanalyse der KITE- und der KESTREL-Studie keine sicherheitsrelevanten Nachteile bei Brolicizumab. Wir haben mit Brolicizumab hier ein neues, kompaktes Molekül, was auf der einen Seite, wie Herr Professor Ziemssen schon gesagt hat, weniger Injektionen ermöglicht und auf der anderen Seite in der Metaanalyse der zwei großen Studien KITE und KESTREL auch einen Zusatznutzen bei den unerwünschten Ereignissen in den Nieren- und Harnwegen gezeigt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt hat sich zunächst einmal Frau Kunz vom GKV-SV gemeldet.

Frau Kunz: Ich habe auch noch eine Frage zu den intraokularen Nebenwirkungen. Es gibt ja die Studie KINGFISHER, die auch in den Stellungnahmen erwähnt wurde. Sie bezieht sich auch auf das Anwendungsgebiet, das jetzt hier beraten wird. Unsere Fragen sind: Gibt es dazu schon Daten? Ist die Studie schon abgeschlossen? War da schon der finale Datenschnitt, und wenn Ja, wann war er? Gibt es aus dieser Studie Ergebnisse zu den intraokularen Nebenwirkungen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Maslanka.

Frau Dr. Maslanka (Novartis): Ja, genau, es gibt die Studie KINGFISHER. Zur Einordnung: Diese Studie lief auch mit Brolicizumab bei Patienten mit diabetischem Makulaödem. Sie hatte ein fixes Vier-Wochen-Intervall von Brolicizumab. Die Studie ist auch schon abgeschlossen, und hier wurden keine Nachteile bei den unerwünschten Ereignissen berichtet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kunz, okay?

(Frau Kunz: Ja, vielen Dank!)

– Danke. – Frau Preukschat, IQWiG.

Frau Dr. Preukschat: Ich habe zuerst noch eine Frage an die Kliniker. Sie hatten in Ihrer Stellungnahme auch beschrieben, dass die in den Studien beobachtete Abbruchrate nicht dem entspricht, was Sie in der Versorgung sehen. Ich hatte das so verstanden, dass diese Rate in der Versorgung deutlich höher liegt. Vielleicht könnten Sie das gleich noch einmal genauer ausführen und vielleicht auch noch etwas zu Folgendem sagen: Ich vermute, dass es eben auch an diesen intraokularen Entzündungen liegt, dass die Therapie abgebrochen wird. Falls es an etwas anderem liegt, würde mich das natürlich auch noch sehr interessieren.

Als Nächstes würde ich gerne noch etwas zu dem vermeintlichen Vorteil in der SOC Nierenerkrankungen sagen. Wir sehen diesen Vorteil nicht und haben ihn auch aus verschiedenen Gründen in der Dossierbewertung nicht beschrieben. Zum einen ist das Ausmaß nicht mehr als geringfügig, was bei uns bei nicht schwerwiegenden UE ein wichtiger Punkt ist. Zum anderen fragen wir uns wirklich, wie aussagekräftig dieser Vorteil ist. Wir haben uns also die Ereignisse noch einmal genau angeguckt, die unter Aflibercept in der Studie vermehrt auftreten. Wir sehen dort mehr diabetische Nephropathien. Da müsste man unseres Erachtens ganz genau auf die Begleitmedikation in den Studien gucken. Dieser Vorteil in der SOC ist ja

vornehmlich durch die Studie KITE getrieben; da sehen wir durchaus Unterschiede in den verabreichten Begleitmedikationen, die bei uns einfach die Fragen aufwerfen, inwieweit es hier denkbar ist, dass tatsächlich durch Brolucizumab Vorteile in der diabetischen Nephropathie bestehen. Daran haben wir große Zweifel.

Das andere PT, was unter Aflibercept in der Studie KITE häufig auftritt, ist die Proteinurie. Dazu merke ich noch einmal an: Das sind in der Regel einfach Laborwerterhöhungen, die wir aus den eben genannten Gründen ergänzend auch gar nicht als patientenrelevant erachten würden.

Vielleicht könnte zum einen der Hersteller noch einmal bestätigen, dass es diese beiden PT sind – das haben wir den Studienberichten entnommen –, Proteinurie und diabetische Nephropathien, die maßgeblich anscheinend zu diesem beobachteten Vorteil in der SOC Niere beitragen. An die Kliniker hatte ich vorab die Frage zu den Abbrüchen. Vielleicht könnte hier auch noch eine weitere ergänzende Einschätzung erfolgen, inwieweit es irgendwie plausibel klingt, dass Brolucizumab weniger Nephropathien und weniger Proteinurien erzeugt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann beginnen wir mit den Klinikern.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG/BVA): Vielleicht kann ich zu diesem Thema starten mit den 10 Prozent.

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

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG/BVA): Das Problem ist natürlich, dass man nie ganz saubere Daten hat, weil selbst die nichtinterventionellen Studien einen gewissen Dokumentationsverlust haben und auch Abrechnungsdaten gerade in dieser Aufteilung mit Selektivverträgen nie alle hundertprozentig erfasst.

Aber wir sehen doch recht deutlich, dass wir einen relativ hohen Anteil an frühem Ausscheiden aus der Therapie im ersten Jahr sehen, der oft zwischen 20 und 35 Prozent schwankt. Das ist nicht allein dem Wirkstoff Brolucizumab oder den Entzündungen geschuldet, sondern es wird davon ausgegangen, dass das schon auch eine Summe ist. Man muss ja sagen: Das sind multimorbide Patienten, die auch immer wieder gespritzt werden müssen, wo durchaus mit vielen Arztterminen auch die Adhärenz gefordert ist. Da spielt wahrscheinlich eine große Rolle, dass wir es in der klinischen Versorgung oft nicht schaffen, die eigentlich notwendige oder sinnvolle Zahl von Behandlungen zu verabreichen, was natürlich schade ist, weil es das volle Potenzial nicht ausschöpft und dann gerade dieses langsame Erreichen einer Sehverbesserung verhindert.

Das war aber jetzt ein Unterpunkt, den wir nicht allein deshalb angesprochen haben, um die Thematik mit den Entzündungen isoliert zu sehen. Vielmehr muss man fairerweise sagen: Das zeigt schon auch, dass natürlich prinzipiell der Wunsch nach längeren Behandlungsintervallen nicht nur für die Vermeidung von Infektionen, sondern auch im Interesse der Patienten zu begrüßen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Pauleikhoff, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Pauleikhoff (DOG/BVA): Ich denke ähnlich in Bezug auf das, was Herr Ziemssen gerade sagte: Grundsätzlich hat die Abbruchrate bei Diabetikern vielleicht nichts mit dem Medikament selbst zu tun, sondern ist in hohem Maße der Situation eines Diabetikers geschuldet, bei dem wir wissen: Einfach aufgrund von Komorbiditäten, aber auch, weil das Sehen nicht plötzlich, sondern langsam schlechter wird und auch eine Verbesserung nur langsam eintritt, lässt die Motivation über die Strecke nach, sodass es von daher Adhärenzprobleme gibt. Das ist aber mehr eine medizinisch-soziale Sache, wo wir eigentlich als Erstes schauen müssen, über Recall-Systeme und Ähnliches Patienten immer wieder zu motivieren, nachher dabei zu bleiben, dies also nicht am Anfang einmal zu machen und davon auszugehen, das werde für die nächsten zwei, drei Jahre reichen. Vielmehr ist besonders bei dieser Indikation wie bei

anderen Indikationen auch eine Patientenführung sehr relevant, und dies ist eigentlich der Hauptgrund für die Abbruchraten, die letztlich in den Phase-IV-, aber auch in nichtinterventi-onellen Studien auftauchten und die letztlich sogar noch höher sind, weil hier eigentlich häufig die eher guten Fälle hineingehen.

Das Nächste war noch einmal die Frage in Richtung Plausibilität: Nephropathie bzw. Nieren- und Harnwegserkrankung. Das habe ich gerade schon einmal angesprochen. Wenn da Signale vorhanden gewesen wären – über höhere Anti-VEGF-Level im Blut bei Ranibizumab und bei Avastin gab es viele Untersuchungen, natürlich auch bei Aflibercept –, dann wäre das eigentlich schon mehr aufgefallen. Das hieße ja: Wenn ich das jetzt durch Brolucizumab weniger habe, dann müsste es eigentlich durch diese anderen Medikamente höher sein, weil nicht Bevacizumab selbst quasi eine Nephropathie behandelt. Das heißt eigentlich, dass eine Nebenwirkung, die letztlich sonst durch höhere Anti-VEGF-Level im Blut entsteht, hier weniger entsteht, weil man geringere Level hat. Dafür gab es bisher zumindest nach meinem Kenntnisstand der Daten eigentlich keine Anhaltspunkte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zum zweiten Teil der Frage zu den beiden relevanten Domänen an den pharmazeutischen Unternehmer. Wer kann die Frage von Frau Preukschat beantworten bzw. bestätigen, dass Sie die Vorteile aus den beiden genannten Dingen ableiten? – Herr Wasmuth.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Ich habe mitgenommen, es waren zwei Punkte, die Sie hatten: Das war zum einen das Thema Begleitmedikation, zum anderen das Thema, welche PT darunter waren. Das kann unsere Expertin für die Zahlen, Frau Eichinger, gerne beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Eichinger dann bitte.

Frau Dr. Eichinger (Novartis): Zu den Zahlen. Die diabetische Nephropathie ist unter Brolucizumab viermal aufgetreten und unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie neunmal. Proteinuria ist dreimal unter Brolucizumab aufgetreten und siebenmal unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Wir haben uns natürlich auch die Begleitmedikation angeguckt, vor allem die, die im Zusammenhang mit Diabetes steht. Dazu können wir sagen: Sie ist gleich in beiden Armen und in beiden Studien gleichverteilt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Preukschat, möchten Sie da noch etwas anmerken oder nachfragen?

Frau Preukschat: Nein. Ich wollte noch mal mein Bedauern ausdrücken, dass im Dossier selber in Modul 4 die Begleitmedikation nicht so aufgearbeitet war. Aber vielen Dank für die Information jetzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich Frau Kunz vom GKV-SV. – Bitte schön, Frau Kunz.

Frau Kunz: Vielen Dank, aber ich glaube, Frau Bickel hatte sich vor mir gemeldet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ach so, Entschuldigung. Dann nehmen wir Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich habe trotzdem noch eine Frage an die Kliniker, ob ich das jetzt richtig verstanden habe. Also, diese Abbrüche, die Sie in der Therapie sehen, finden sich nicht nur unter Brolucizumab, sondern auch unter Aflibercept und Ranibizumab. Das habe ich richtig verstanden?

(Herr Prof. Dr. Ziemssen [DOG/BVA]: Korrekt!)

Das hat einfach etwas mit der Therapieadhärenz zu tun?

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG/BVA): Ja.

Frau Bickel: Nun sieht natürlich die Fachinformation von Aflibercept oder Ranibizumab irgendwann durchaus eine Verlängerung des Dosierungsintervalls vor. Aber das sehen Sie trotzdem nach wie vor so, dass das auch für die anderen Anti-VEGF-Inhibitoren gilt?

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG/BVA): Ja. Also, da spielt natürlich mit eine Rolle, dass das eine Indikation ist, die häufig beidseitig behandelt wird. Das heißt, es verdoppelt sich da schon mal alles. Sie profitieren von den längeren Intervallen sonst erst relativ spät, muss man sagen. Also, es ist natürlich ein Unterschied, ob das Intervall vier Wochen oder sechs Wochen beträgt, und wenn man das multipliziert, macht es schon einen Unterschied.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Pauleikhoff, Ergänzung?

Herr Prof. Dr. Pauleikhoff (DOG/BVA): Ja. Dem kann ich mich erneut wieder nur anschließen. Letztlich ist es einfach so; das hat jetzt nichts mit Persönlichkeitsstrukturen oder vielleicht nur begrenzt mit den Persönlichkeitsstrukturen von Diabetikern zu tun: Der Patient hat, wenn er eine diabetische Makulopathie hat, in der Regel auch noch andere Probleme. Und letztlich führt das einfach dazu, dass grundlegend die Adhärenz oszilliert. Das ist doch eine Art lebenslange Therapie, die mal intensiver und dann wieder weniger intensiv ist. Wir tun uns da mit der Patientenführung schwerer als bei den Patienten mit einer Makuladegeneration, wobei da das Problem natürlich genauso auftritt.

Ich denke, dies tritt bei allen lebenslangen Therapien auf. Der insulinpflichtige Diabetiker versteht, dass er sein Insulin immer nehmen muss. Bei allen anderen Dingen hofft er, dass irgendwann einmal Ruhe hineinkommt, dass er dann auf der Ebene eigentlich mal Frieden bekommt. Das ist kein Vorwurf an ihn. Um da letztlich Abbrüche zu verhindern und das überhaupt noch mitzubekommen, sind auf arztorganisatorischer Ebene letztlich Recall-Systeme notwendig. Da liegen eigentlich eher die Probleme, als das als Nebenwirkungen der Medikamente selbst anzusehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel, Frage beantwortet, oder Nachfrage?

Frau Bickel: Ja, vielleicht noch eine Nachfrage. Sehen Sie bei diesen jetzt drei Therapiemöglichkeiten, die wir für das Makulaödem haben, irgendwie einen Vorzug für eine dieser Therapien, oder sehen Sie sie als gleichberechtigt an? Wir haben hier sowieso einen Zusatznutzen im Vergleich zu Aflibercept nicht belegt. Aber wie ist der Stellenwert von Brolucizumab zu den anderen Therapien? Es ist jetzt noch nicht so lang auf dem Markt, aber vielleicht kann man da trotzdem schon eine Tendenz abbilden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ziemssen.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG/BVA): Natürlich ist es ganz schwierig mit einer einfachen Bewertung, denn wir haben ja nebenbei auch noch die Steroide und die fokale Laserbehandlung insbesondere für das extrafoveale Ödem als Option. Da wird es wahrscheinlich dem Charakter der Nutzenbewertung nicht gerecht, wenn ich jetzt so aus dem Gefühl heraus etwas beantworte. Aber wenn man die Argumente nüchtern sortiert, dann ist es natürlich schon so, dass die absolute Anzahl von Behandlungen, bedingt durch die Behandlungsintervalle bei Brolucizumab natürlich günstiger ist, man das aber im Hinblick auf das gewisse Risiko nichtinfektiöser Entzündung abwägen und berücksichtigen muss.

Wir hatten es vorhin angesprochen: Der Mechanismus ist noch nicht ganz geklärt, wahrscheinlich irgendwo immunogen; aber ob es das Epitop oder die Molekülgröße oder der Antikörper ist, ist noch nicht geklärt. Wir wissen zumindest, dass es dieses Ereignis bei Patienten mit Diabetes auch gibt und dass wir in Stichproben un behandelter Patientenkohorten ebenfalls entsprechende Drug Related Antibodies finden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Pauleikhoff.

Herr Prof. Dr. Pauleikhoff (DOG/BVA): Ich glaube, nach dem jetzigen Kenntnisstand kann man eigentlich eine Bewertung oder Priorisierung nicht vornehmen. Beim DMÖ ist es so, dass wir natürlich noch viel zu wenig Erfahrung haben; es steht ja auch noch einmal in der Beurteilung. Letztlich ist es natürlich schon nach dem Studiendesign so, dass längere Intervalle durch die Brolucizumab-Injektion eine ähnliche Effektivität haben wie kürzere Intervalle bei Aflibercept.

Es gibt bei Aflibercept aber auch andere Behandlungsschemata, die dann zu längeren Intervallen führen können. Hier eine direkte Bewertung vorzunehmen ist sicherlich schwierig.

Noch einmal zu dem Thema Adhärenz und Abbruch: Grundlegend muss man natürlich sagen: Wenn ich wüsste, welcher Patient wirklich nur alle drei Monate eine Injektion bräuchte, dann wäre das sicherlich für die Patienten ein Vorteil, wenn er nur alle drei Monate zum Arzt gehen müsste. Aber wir sind ja gerade dabei, quasi für die Makuladegeneration das alles noch einmal in unseren Kommissionen und Vorständen durchzudiskutieren. Dabei kamen wir auch zu dem Schluss, dass wir im Moment zwar vielleicht weniger Injektionen haben, aber eigentlich die Frequenz der Kontrollen doch ähnlich hoch halten müssen, weil wir eben nicht wissen, wer von einem kürzeren und wer von einem längeren Intervall profitiert. Das kann man eben nur individuell durch die Follow-up-Daten herausbekommen.

So habe ich in den ersten Zyklen mit Brolicizumab initial sechs Injektionen; damit hätte ich praktisch schon mal das erste halbe, Dreivierteljahr sowieso alles gleich. Und dann kontrolliere ich auch alle vier Wochen, um zu sehen, ob ich nicht doch im Einzelfall kürzere Intervalle benötige, sodass es sich erst über die Strecke bzw. dann herauskristallisiert, wenn wir klinische Biomarker haben, eine Aussage treffen zu können: Ah ja, das sind Patienten, die also vielleicht geringere Anti-VEGF-Spiegel haben, bei denen ich letztlich auch mit längeren Intervallen im Vergleich zu denjenigen Patienten hinkomme, die höhere Spiegel haben. Aber von all diesen klinischen Informationen gibt es bisher noch nichts.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt habe ich Frau Kunz vom GKV-SV.

Frau Kunz: Ich habe auch noch eine Frage direkt zu den Behandlungsintervallen. Soweit ich das verstanden habe, wird das doch im Moment noch danach angepasst, wie die Krankheitsaktivität ist, wobei gerade eben gesagt wurde, dass es auch von den Anti-VEGF-Spiegel abhängt. Meine Frage konkret dazu lautet: Gibt es denn schon Erfahrungen, wie viele Patienten nur ein Behandlungsintervall von mehr als 12 Wochen brauchen, und gibt es tatsächlich auch Patienten, bei denen ein Behandlungsintervall von 12 Monaten realistisch ist, wie es auch vom pU im Modul angegeben wird? Diese Frage richtet sich an die Kliniker.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Pauleikhoff.

Herr Prof. Dr. Pauleikhoff (DOG/BVA): Die Überlegung zum Anti-VEGF-Spiegel, die ich gerade ansprach, war mehr ein theoretisches Spiel, sprich: Ich wollte nur andeuten, dass wir keine Biomarker haben, um vorherzusagen, wie lange das Injektionsintervall im Einzelfall in Zukunft sein wird. Das heißt, ich wollte damit eigentlich nur sagen: Wir müssen quasi individuell bei allen gucken: Wie ist es? Und dann kann ich vielleicht für das zweite Behandlungsjahr irgendwie eine Systematik sehen, dass der Patient quasi drei Monate stabil war oder vielleicht sogar vier Monate, sodass ich dann probieren und schauen kann, ob ich es letztlich, wenn ich das anschließend immer regelhaft so mache, mit Injektionen alle drei, vier Monate, hinbekomme.

Dabei ist anzumerken: Zur Sicherheit werden wir jetzt immer Zwischenkontrollen empfehlen. Aber wir haben gerade schon gesehen: Bei der Adhärenz sind es die einzelnen Termine; es ist nicht die Injektion selbst, die die Adhärenz des Patienten schwieriger macht, sondern es sind die Termine an sich. Von daher gilt letztlich: Die selteneren Injektionen beziehen sich immer auf die Höhe von entzündlichen, von infektiösen Endophthalmitiden; denn mit Injektionen ins Auge gehe ich theoretisch immer das Risiko ein, dass Bakterien da hineinkommen und dann eben eine bakterielle Endophthalmitis entsteht. Deshalb ist es ein Vorteil, wenn weniger Injektionen da sind. Aber letztlich werde ich die Kontrollen wenigstens am Anfang auch noch haben. Das könnte sich ändern, wenn wir vielleicht nach zwei, drei Jahren wissen, dass Patienten, die so und so aussehen, automatisch in diese Gruppe mit den längeren Intervallen zwischen den Injektionen gehören. Dann wird sich das für die Patienten auszahlen, weil sie dann nur alle drei, vier Monate zum Augenarzt kommen müssen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ziemssen, vielleicht können Sie gerade auf die Frage von Frau Kunz eingehen, ob es den 12-Monats-Patienten gibt, der rein theoretisch in Betracht

kommt. Herr Pauleikhoff hat gerade für die Spritze, nicht fürs Nachgucken von drei, vier Monaten gesprochen. Daraus schließe ich, dass Sie bislang solch einen 12-Monats-Patienten noch nicht gesehen haben. Aber das müssen wir noch abarbeiten. – Herr Ziemssen, bitte.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG/BVA): Jedenfalls nicht außerhalb klinischer Studien. – Man muss daran erinnern: Nach dem Label ist auch das initiale Behandlungs-Upload schon in längeren Intervallen. Aber Ihre Frage deutet jetzt eher darauf hin: Vergleicht man die Wirkstoffe wirklich absolut miteinander, so erfolgt natürlich gemäß AMNOG der Vergleich mit dem Komparator auch im Label. Das führt leider dazu, dass wir im Moment noch keine Studien haben, in deren Rahmen wirklich beide Wirkstoffe extendiert wurden und aufgrund derer man wirklich verlässlich sagen kann: Man kann damit früher längere Intervalle erreichen.

Wir haben initial meistens eine Phase einer fixen Behandlung, um quasi schon das Maximum anzustreben, sodass die Netzhautschwellung austrocknet und eine möglichst gute Sehverbesserung erreicht wird. Danach geht es in den anderen Labeln, zum Beispiel bei Aflibercept mit fünf aufeinanderfolgenden monatlichen Injektionen, in die zweimonatliche Behandlung, oder es gibt bestimmte Treat&Extend-Verfahren, wobei man dann sagt: Ich verlängere jeweils das Intervall.

Aber es gibt jetzt für das Brolocizumab keine Studie, die zeigt: „Ich verlängere das Brolocizumab im Vergleich zum anderen Wirkstoff B oder C, der nach dem gleichen Algorithmus verlängert wird, zum Beispiel morphologisch oder visusbedingt“, sodass man da sehr vorsichtig sein muss, was im direkten Vergleich der Länge der Intervalle ermöglicht wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kunz, Frage beantwortet?

Frau Kunz: Vielen Dank. – Ich habe noch eine Nachfrage. Mir ging es gar nicht zwingend um den Vergleich mit anderen Wirkstoffen, sondern tatsächlich um die Erfahrung mit denjenigen Patienten, die Brolocizumab erhalten, darum, ob da tatsächlich die längeren Behandlungsintervalle praktisch angewendet werden.

Herr Prof. Dr. Pauleikhoff (DOG/BVA): Bisher gibt es eigentlich noch zu wenig Erfahrung dazu. Letztlich kann man dazu, wonach Sie, Herr Hecken, fragten, nur sagen: Diesen 12-Monats-Patienten, der einmal im Jahr eine Injektion braucht, gibt es eigentlich nicht. Dann ist es beim DMÖ eher so, dass letztlich wieder eine gewisse Stabilisierung und eine gewisse Pause von der Krankheitsaktivität her eintritt, wenn sich das beruhigt hat. Wenn es sich quasi wieder hochtriggert, also das Ödem wieder zunimmt und auch sehrelevant wird, dann muss man gewissermaßen wieder neu anfangen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kunz, okay?

Frau Kunz: Ja, vielen Dank, die Frage ist beantwortet. Wenn jetzt niemand anders eine Frage hat, dann hätte ich noch eine Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte, dann stellen Sie sie.

Frau Kunz: Noch mal an die Kliniker zu den Responderanalysen: Ist denn aus klinischer, aus medizinischer Sicht dieser Grenzwert von ≥ 84 ETDRS-Buchstaben plausibel, der da angewendet wurde, um den Deckeneffekt mit einzurechnen? Können Sie dazu etwas sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ziemssen.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG/BVA): Ja, es ist natürlich immer schwierig, in Bezug auf solche Grenzwerte zu sagen, welche klinische Relevanz dies hat. Aber das ist zumindest eine sinnvolle, elegante Lösung.

Wir haben verschiedene Stufen, die in den unterschiedlichen Ländern meistens zur Orientierung herangezogen werden. Eine ist zum Beispiel das Kriterium, das in verschiedenen Ländern dazu berechtigt, ein Kraftfahrzeug zu führen; ein anderes ist die Lesesehstärke. Es ist durchaus

anzunehmen, dass spätestens bei 100 Buchstaben natürlich irgendwo auch solch ein Deckeneffekt einsetzt.

Ich bin gerade dabei, zusammen mit der AGDA und auch dem IQWiG ein Positionspapier für die Indikation zu erarbeiten. Das deckt sich durchaus auch mit dem, was wir da schon besprochen haben, dass es eben Sinn machen kann, solche Responderanalysen anzuschauen, auch wenn man natürlich die einzelne Analyse isoliert nicht überstrapazieren darf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Pauleikhoff, okay? Nichts hinzuzufügen? – Gut. – Frau Kunz, Frage beantwortet?

(Frau Kunz: Ja, vielen Dank!)

Danke. – Jetzt habe ich Novartis.

Frau Dr. Eichinger (Novartis): Ich wollte noch ein Wort zu den Responderanalysen mit dem Deckeneffekt verlieren. Das Ganze war eine präspezifizierte Analyse, um im SAP den Deckeneffekt zu berücksichtigen. Wir haben mit der Stellungnahme noch Analysen nachgereicht, die diesen Deckeneffekt nicht berücksichtigt haben. Die Analysen haben gezeigt, dass die Ergebnisse in den beiden Analysen konsistent waren. Sie waren also ähnlich, unabhängig davon, ob man den Deckeneffekt berücksichtigt oder nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Information. – Ich sehe keine weitere Frage mehr.

(Frau Kunz meldet sich zu Wort)

– Ja, dann aber bitte Gas; wir haben jetzt noch drei Anhörungen.

Frau Kunz: Nur eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Die Patienten mit aktiver proliferativer Retinopathie wurden aktiv ausgeschlossen. Sind sie denn aus Ihrer Sicht vom Anwendungsgebiet umfasst?

Frau Dr. Maslanka (Novartis): Ja, das stimmt, die Patienten mit proliferativer diabetischer Retinopathie wurden hier ausgeschlossen, weil dies eine separate Indikation ist, für die auch aktuell ein separates Studienprogramm läuft.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Frau Kunz: Ja, vielen Dank. – Also, die Antwort bedeutet, dass sie dann vom vorhergehenden Anwendungsgebiet umfasst sind?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): *Nicht* umfasst; so habe ich es verstanden.

Frau Kunz: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ist das korrekt? Jetzt noch mal an den pU: Also, ich habe verstanden, nicht umfasst.

Frau Dr. Maslanka (Novartis): Ja, das ist korrekt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Alles klar. Danke. – Jetzt frage ich der guten Ordnung halber noch einmal: Fragen? – Keine. Dann noch einmal Novartis zum Schlusswort. – Machen Sie das, Herr Dr. Wasmuth?

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Ja, genau, ich würde das wieder machen und würde auch versuchen, mich kurz zu halten, damit Sie Ihre drei Anhörungen noch gut über die Bühne bringen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, ich will Sie überhaupt nicht bedrängen. Ich bin ein ganz geduldiger Mensch.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Alles gut. – Wir haben heute sehr ausführlich über die Sicherheit von Brolucizumab gesprochen. Es ist ja auch ein wichtiges Thema. Ich denke, wir haben hier eine besondere Situation, indem wir wirklich zwei Studien haben, eine Metaanalyse. Das

heißt, bezüglich der Daten können wir uns schon sehr sicher sein, vielleicht auch im Verhältnis zu anderen Daten, die wir sonst hier im AMNOG-Verfahren haben.

Bei all diesen Analysen, wenn man die Sicherheit betrachtet – das ist ja derweil sehr umfangreich im Dossier dargelegt –, sieht man eben keine Nachteile für Brolocizumab. Ich will es noch mal am Beispiel der intraokularen Entzündungen deutlich machen, weil das heute ein großes Thema war.

Wir reden hier bei insgesamt 700 Patienten in den Studien von 11 vs. 4 Patienten und einem nicht signifikanten Effekt, sodass wir einfach noch einmal einordnen können, was wir hier in den Studien gesehen haben: Man sieht nicht nur keine Nachteile. Ganz im Gegenteil, man sieht eben diesen Vorteil in der System Organ Class Nieren- und Harnwege. Ich denke, wir konnten darstellen, dass es dafür eine gute medizinische Rationale gibt und dass es tatsächlich sehr relevant gerade für diese Patienten mit Diabetes ist. Deswegen haben wir daraus auch den Zusatznutzen abgeleitet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Wasmuth, an Sie und Ihr Team dafür, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Herzlichen Dank sage ich natürlich auch an Herrn Professor Ziemssen und Herrn Professor Pauleikhoff. Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, selbstverständlich in unsere Bewertung einbeziehen.

Damit können wir diese Anhörung beenden. Ich bedanke mich bei denjenigen, die uns jetzt verlassen.

Schluss der Anhörung: 16:17 Uhr