



Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Faricimab (D-866 +D-886)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 20. Februar 2023
von 12:01 Uhr bis 12:42 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Stuwe

Frau Dr. Berning

Herr Dr. Buhck

Herr Zortel

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Ophthalmologische Gesellschaft (DOG):**

Herr Prof. Dr. Ziemssen

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Diabetes Gesellschaft e. V. (DDG):**

Herr Prof. Dr. Gallwitz

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

Herr Dr. Gloede

Herr Dr. Tilke

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 12:01 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen zum Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Anhörung Faricimab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems. Wir haben es hier mit einem § 35 a-Verfahren, Markteinführung zu tun. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 12. Januar dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer Roche Pharma, als Fachgesellschaften die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, die Deutsche Diabetesgesellschaft, die Retinologische Gesellschaft und der Berufsverband der Augenärzte Deutschlands, als weitere pharmazeutische Unternehmer Böhlinger Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir auch heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Roche Pharma AG müssten anwesend sein: Frau Dr. Stuwe, Frau Dr. Berning, Herr Dr. Buhck und Herr Zortel, für diverse ophthalmologische Fachgesellschaften in Personalunion Herr Professor Dr. Ziemssen, für die Deutsche Diabetes Gesellschaft Herr Professor Dr. Gallwitz – nein, er ist nicht da, schade –, für Boehringer Ingelheim Pharma Herr Dr. Gloede und Herr Dr. Tilke – Fragezeichen – und für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller Herr Bussilliat. Ich frage noch einmal: Ist Herr Gallwitz anwesend? – Nein. Vielleicht kommt er noch. Ist noch jemand eingewählt, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer zunächst die Möglichkeit, zum Wirkstoff und zur Dossierbewertung einige einführende Bemerkungen zu machen, danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für Roche? – Frau Stuwe, bitte.

Frau Dr. Stuwe (Roche): Das mache ich gerne, vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Einladung zur heutigen mündlichen Anhörung. Wir wurden zu beiden Indikationsgebieten eingeladen. Sie haben nur das eine erwähnt. Wir würden heute gern zu beiden sprechen, aber zuerst stellt sich unser Team kurz vor.

Frau Dr. Berning (Roche): Guten Tag! Mein Name ist Beate Berning. Ich vertrete den Bereich HTA und war für die Erstellung des Faricimab-Nutzendossiers verantwortlich.

Herr Dr. Buhck (Roche): Guten Tag! Hartmut Buhck ist mein Name. Ich bin von Beruf Arzt und freue mich auf die Diskussion der medizinischen Aspekte dieses Verfahrens.

Herr Zortel (Roche): Guten Tag! Mein Name ist Max Zortel. Ich bin der verantwortliche Statistiker für die Dossiererstellung.

Frau Dr. Stuwe (Roche): Mein Name ist Evelyn Stuwe. Ich leite bei HTA das Team in der Ophthalmologie. Wir besprechen heute das Medikament Faricimab zur Behandlung des diabetischen Makulaödems und der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich sage es der guten Ordnung halber noch einmal: Das sind die Dossiers 866 und 886.

Frau Dr. Stuwe (Roche): So ist es. – Das diabetische Makulaödem ist zum einen eine Folgeerkrankung des Diabetes, bei der es zu einem pathologischen Wachstum von Blutgefäßen, Einblutungen und Flüssigkeitsansammlungen in der Netzhaut kommt. Das führt

in der Folge zu einer Einschränkung des Sehvermögens. Wie gesagt, die Patienten sind Diabetiker und haben oftmals zusätzlich zum Makulaödem weitere Begleiterkrankungen.

Die zweite Indikation, die neovaskuläre altersbedingte Makuladegeneration, ist eine altersbedingte Erkrankung, der ebenfalls ein pathologisches Wachstum von Blutgefäßen zugrunde liegt. Auch hier werden zentrale Strukturen des Sehens beschädigt. Die Patienten haben neben ihrem eingeschränkten Sehvermögen häufig altersbedingt auch andere Erkrankungen. Beiden Erkrankungen ist gemein, dass sie unbehandelt zur Erblindung führen können.

Die momentanen Therapiestandards, die VEGF als Zielmolekül haben, erreichen insgesamt schon sehr gute Wirksamkeiten. In den meisten Fällen kann die Sehkraft wieder verbessert werden. Nach der Verbesserung steht die Erhaltung der Sehkraft im Vordergrund. Hierfür sind regelmäßige und in vielen Fällen lebenslange Injektionen ins Auge notwendig.

Schauen wir uns an, wie die Behandlungsrealität für Patientinnen und Patienten aussieht: Für die Behandlung selbst benötigen die Patienten eine Begleitperson, die je nach Anreiseaufwand für mindestens einen halben Tag zur Verfügung stehen muss. An die Injektion schließen sich zwei Nachkontrollen an, und für die erste Kontrolle wird auch eine Begleitung benötigt. Die Patienten haben, wie schon gesagt, meist weitere Erkrankungen, deren Termine zusätzlich koordiniert werden müssen. Zu diesem organisatorischen Aufwand kommt häufig die Angst vor der Injektion oder auch die psychische Belastung, die die Injektionstermine mit sich bringen.

Die insgesamt hohe Behandlungslast kann dazu führen, dass Patientinnen und Patienten einzelne Termine nicht wahrnehmen – das betrifft bis zu 50 Prozent der Patienten – oder im schlimmsten Fall die Behandlung abbrechen. Das kann zum Verlust der wiedergewonnenen Sehkraft und letztlich zur Erblindung führen.

Wie gesagt, die Wirksamkeit der bisher verfügbaren Behandlungsmethoden ist gut. Was die Patientinnen und Patienten dringend brauchen, sind weniger Spritzen bei gleicher Wirksamkeit; denn die Therapietreue der Patientinnen und Patienten ist für den Behandlungserfolg von zentraler Bedeutung.

Wir besprechen heute die Nutzenbewertung von Faricimab. Das ist ein innovativer bifunktionaler Antikörper, der zusätzlich zu dem Wachstumsfaktor VEGF noch Angiopoietin 2 als Zielstruktur hat. Angiopoietin 2 ist an Entzündungsprozessen beteiligt, und Faricimab greift somit an zwei zentralen Punkten der Krankheitsentstehung an. Die Wirksamkeit von Faricimab wurde in beiden Indikationen in jeweils zwei doppelt maskierten, randomisiert kontrollierten Studien nachgewiesen. Insgesamt liegen uns Daten von ungefähr 2 400 Patientinnen und Patienten vor.

Beim Aufsetzen der Studien bestand bezüglich des Kontrollarms folgendes Dilemma: Laut Zulassung konnte Aflibercept im ersten Behandlungsjahr in einem festen achtwöchentlichen Intervall oder nach einem flexiblen Treat and Extend-Schema eingesetzt werden. Die Wirksamkeit dieses flexiblen Treat and Extend-Schema war allerdings im Vergleich zu dem achtwöchigen Intervall noch nicht belegt. Um einen evidenzbasierten Kontrollarm zu haben, wurde Aflibercept in den vorliegenden Studien in einem achtwöchentlichen Intervall verabreicht.

Für die neovaskuläre altersbedingte Makuladegeneration und für das zweite Behandlungsjahr des diabetischen Makulaödems hat der G-BA in vorherigen Verfahren diese feste Anwendung als nicht geeignete Umsetzung der zVT gesehen. In den Studien zum diabetischen Makulaödem erfüllen wir allerdings für das erste von zwei Behandlungsjahren die Vorgaben der zVT. Was wir auch sehen, ist, dass sich der Behandlungseffekt des ersten Jahres im zweiten Jahr fortsetzt.

Bevor wir nun kurz auf die Ergebnisse unserer Studien eingehen, möchten wir kurz einen Aspekt der Nutzenbewertung ansprechen: Im Bericht des IQWiG wird für die zVT Aflibercept

die Anzahl der minimalen und maximalen Injektionen pro Jahr berechnet. Diese Berechnung des IQWiG entspricht nicht den Angaben der Fachinformation. Als theoretische Untergrenze müssten hier drei Injektionen angenommen werden, als Obergrenze zwölf Injektionen.

Was zeigen nun die Ergebnisse unserer Studien? Unsere Studien zeigen, dass sich beim diabetischen Makulaödem unter Faricimab klinisch relevante morphologische Parameter stärker verbessern als unter Aflibercept. Das sind die Reduktion der zentralen Subfelddicke, die Abwesenheit des Ödems und die Abwesenheit der intraretinalen Flüssigkeit. Man spricht hier auch von der Trocknung des Auges. Die genannten Parameter bilden wiederum die Basis für die Entscheidung über die Injektionsintervalle. Eine bessere Trocknung ermöglicht eine Verlängerung des Injektionsintervalls.

Momentan benötigen Patientinnen und Patienten mehrheitlich alle acht bis zwölf Wochen eine Spritze ins Auge. Es gibt klinische Studien, die die Injektionsintervalle untersuchen. Sie zeigen, dass circa 40 Prozent der Patientinnen und Patienten mit Aflibercept ein Behandlungsintervall von zwölf Wochen oder länger erreichen. Unsere Studien zeigen, dass in beiden Indikationen unter Faricimab fast 80 % der Patientinnen und Patienten Behandlungsintervalle von zwölf Wochen oder länger erreichen. Das sind fast doppelt so viele wie unter Aflibercept. Ein Großteil der Patienten bleibt auf diesen langen Intervallen. Etwa 60 Prozent der Patienten unter Faricimab benötigen sogar nur drei Injektionen pro Jahr, was einer Verlängerung auf 16 Wochen entspricht, also eine Spritze alle vier Monate.

Da unsere Studien doppelt maskiert durchgeführt wurden, erhielten die Patienten Scheininjektionen. Dadurch war eine verminderte Behandlungslast für die Patienten in unseren Studien nicht erlebbar und kann sich deshalb auch nicht in einer verbesserten Lebensqualität widerspiegeln. Mit Faricimab kann perspektivisch die Mehrheit der Patienten ein Intervall von 16 Wochen erreichen. Aus unserer Sicht stellt diese Verlängerung eine große Chance und einen therapeutischen Mehrwert für Patienten, Behandler und für das System dar; denn jede Spritze ins Auge bedeutet für den Patienten eine hohe zeitliche, organisatorische und psychische Belastung. Jede Spritze birgt das Risiko für Nebenwirkungen, und jede Spritze mehr birgt die Gefahr, dass der Patient die Behandlung abbricht.

Daher sehen wir in der Intervallverlängerung bei gleicher Wirksamkeit und Verträglichkeit für die Patienten mit einer neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration einen Nutzen und für Patienten mit einem diabetischen Makulaödem einen Zusatznutzen. – Vielen Dank. Wir freuen uns nun auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einführung, Frau Stuwe. – Frau Kunz, GKV-SV, mit der ersten Frage. Bitte schön.

Frau Dr. Kunz: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage zum Anwendungsgebiet diabetisches Makulaödem. Es hatte sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal bestkorrigierte Sehschärfe gezeigt. Das IQWiG hat gesagt, dass nicht hervorgeht, ob eine Einordnung als schwerwiegend oder schwer möglich wäre. Die Frage ist: Können Sie nachreichen, in welche Kategorie dieses eingeordnet werden kann?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu vom pU etwas sagen? – Hallo?

Herr Zortel (Roche): Zur Effektmodifikation kann ich sagen, dass wir uns jegliche Subgruppen angeschaut und die Bewertung der Subgruppen im Dossier dargelegt haben. Bei den Endpunkten, die wir dargestellt haben, kann es einzelne Endpunkte geben, bei denen so ein signifikanter P-Wert aufgetaucht ist, aber wir haben keine durchgängige und konsistente Signifikanz in den Subgruppen gesehen, sodass wir das nicht als Effektmodifikation angesehen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das heißt, Sie haben das nicht noch einmal auseinanderdividiert und können dazu nichts nachreichen. – Frau Kunz.

Frau Dr. Kunz: Okay, vielen Dank. Das ist schade, aber wenn es nicht nachgereicht werden kann, ist es so.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Weitere Fragen, bitte. – Frau Bickel, KBV, bitte.

Frau Bickel: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage an die Kliniker. Wie gehen Sie mit Aflibercept um? Mittlerweile wurde beim diabetischen Makulaödem die Fachinformation geändert. Das heißt, man kann schon im ersten Jahr flexibler dosieren. Vielleicht können Sie etwas dazu sagen, wie die Erfahrung ist, wenn man bei Aflibercept ein flexibleres Dosierungsschema wählt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. – Herr Professor Ziemssen, Sie sind heute die Kliniker.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Ich bin leider nur allein, aber ich versuche, das abzudecken. – Es ist sicher so, dass eine gewisse Liberalität einer Fachinformation Herausforderungen im Alltag bietet. Das wünscht man sich, gerade wenn man viel mit Studien, Qualitätskontrolle und Qualitätssicherung zu tun hat, manchmal noch etwas genauer und strikter. Grundsätzlich haben wir es bei der Indikation des diabetischen Makulaödems damit zu tun, dass wir häufig beidseitige Befunde haben, das heißt, dass Patienten oft an beiden Augen betroffen sind und dass dort die Flexibilisierung recht schnell an ihre Grenzen stößt, weil es gerade in der Anfangszeit, in der noch ein hoher Behandlungsbedarf besteht und beidseitig behandelt werden muss, schwierig ist, wenn es eine Asymmetrie gibt. Dann steht im Raum, welches Auge den Takt vorgibt, also das Intervall definiert, wenn man extendiert.

Insofern ist das durchaus etwas, was sich im Laufe der Behandlung zunehmend auswirkt, dass wir die Freiheit haben, die Intervalle entsprechend zu verlängern. Das reduziert nicht nur die angesprochene Belastung der Patienten mit Transport und Kontrollen, Zeitaufwand und Kosten, sondern es reduziert auch für jede Injektion das Infektionsrisiko. Deshalb muss man immer sehr kritisch darum bemüht sein. In den Empfehlungen der Fachgesellschaften haben wir deshalb ganz stark definiert, so wenig wie möglich, aber so viel wie nötig. Trotzdem – lange Antwort – ist das im Alltag recht herausfordernd.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel, Sie haben eine Nachfrage.

Frau Bickel: Ja. Sie haben gerade gesagt, es können beide Augen betroffen sein, insbesondere beim Makulaödem, was es vielleicht schwieriger macht, die Flexibilisierung so zu gestalten, wie man es möchte. Aber das muss dann für Faricimab auch gelten. Das gilt nicht nur für Aflibercept. Die Problematik, dass beide Augen betroffen sind und dass möglicherweise ein Auge den Takt vorgibt, betrifft beide Präparate.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ziemssen.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Das ist grundsätzlich richtig. Wenn ich davon ausgehe, dass ich von vornherein schon früher eventuell auf lange Intervalle komme, kann sich trotzdem dort ein Delta darstellen. Es ist aus den verschiedenen, zum Teil schon genannten Gründen in den Studien nicht möglich gewesen, das zu zeigen. Als Wissenschaftler hätten wir uns noch stärker gewünscht, dass man größere Studien und stärkere, vielleicht einheitliche Wiederbehandlungsschemata Head-to-Head anschauen würde. Auf der anderen Seite muss man einräumen, dass diese zVT-Auswahl verfahrensbedingt mit dem ursprünglich in der Fachinformation definierten Wiederbehandlungsalgorithmus für Aflibercept so gewählt wurde, wie sie gewählt worden ist. Trotzdem muss man vielleicht kritisch anmerken: Angesichts der Heterogenität der Erkrankung – das spricht auch aus Ihrer Frage, der Anteil mit bilateralen Befunden und den einseitig Betroffenen – lässt uns mit einer Restunsicherheit zurück, bei welchen Patientengruppen sich dieser Vorteil möglicher längerer Intervalle wirklich auszahlen würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Ziemssen. – Frau Bickel, eine Nachfrage, oder ist die Frage beantwortet? – Danke schön. Dann Frau Kunz, GKV-SV, danach Herr Gehrig von der Patientenvertretung. Bitte schön, Frau Kunz.

Frau Dr. Kunz: Vielen Dank. – Ich habe zwei Fragen zum Thema Vorbehandlung. Zum einen würde ich gern den pharmazeutischen Unternehmer fragen: In den beiden Studien waren circa 22 Prozent der Patienten vorbehandelt. Die Frage geht dahin: Kann man davon ausgehen, dass die Patienten praktisch therapierefraktär waren, dass diese Vorbehandlung nicht mehr angesprochen hat? Das wäre die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer.

An Herrn Ziemssen als Vertreter der Kliniker habe ich die Frage, wie man in der Praxis mit therapierefraktären Patienten umgeht. In den Stellungnahmen gab es eine Aussage, dass der Wechsel innerhalb der anti-VEGF-Gruppe in selektiven Fällen wirksam sein kann. Dazu wollte ich gern eine Erläuterung hören. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Kunz. – Wir beginnen mit dem pU. Wer macht das? – Frau Berning.

Frau Dr. Berning (Roche): Das ist richtig. Es gab in unseren Studien auch vorbehandelte Patienten. Leider liegen uns keine Daten dazu vor, ob diese therapierefraktär waren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Berning. – Herr Professor Ziemssen, bitte.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Im klinischen Alltag ist nicht ganz so trivial zu definieren, was „therapierefraktär“ genau meint, genauso wie die Definition einer Nonresponse oder eines Nichtansprechens schwierig ist. Trotzdem ist es so, dass man da sinnvolle Begriffsdefinitionen hat. Man orientiert sich bei beiden hier diskutierten Erkrankungen, also bei der neovaskulären Makuladegeneration und beim diabetischen Makulaödem, sehr stark an der Morphologie, also an dem Rückgang der Netzhautschwellung, der retinalen Flüssigkeit. In der Situation, wenn man trotz wiederholter Behandlung ein unzureichendes Ansprechen sieht, ist es durchaus so, dass ein Therapiewechsel in Erwägung gezogen werden sollte.

Das Problem ist, dass die Evidenz hier noch sehr mager ist. Das heißt, es gab mit Einführung der zweiten, dritten Präparate erste Wechselstudien, die allerdings methodisch gesehen viele Probleme zeigten, weil die Patienten sehr oft primär gewechselt wurden, die nicht sicher allein aufgrund eines schlechteren Ansprechens eine Krankheitsaktivität zeigten, sondern aufgrund zum Beispiel einer vorhergehenden Unterbehandlung. Es gibt sehr wenige randomisierte Studien, die aus einer suffizienten Therapie heraus definiert den Therapiewechsel richtig cross over in beide Richtungen untersuchen. Hier gibt es Signale, dass es durch den Therapiewechsel einen Vorteil gibt. Ein Beispiel ist eine aktuelle Studie aus dem New England Journal cross over von Bevacizumab Richtung Aflibercept, aber es sind noch sehr wenige Studien. Deshalb ist es in dieser Empfehlung diese relativ weiche Aussage und Formulierung geworden, weil es keine klare Evidenz dafür gibt, dass man sagen kann, das ist der harte Algorithmus für den Therapiewechsel.

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

Frau Dr. Kunz: Vielen Dank. – Die zweite Teilfrage wurde beantwortet. Zur ersten Teilfrage habe ich eine Rückfrage an den pharmazeutischen Unternehmer.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Frau Dr. Kunz: Verstehe ich das richtig, dass dann von den vorbehandelten Patienten bei einer vorangegangenen Therapie, die gegebenenfalls ausreichend war, Patienten umgestellt wurden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Berning, machen Sie das wieder?

Frau Dr. Berning (Roche): Alle Patienten, die in die Studien eingeschlossen wurden, wurden entsprechend der Randomisierung auf die Arme eingestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Frau Berning. – Frau Kunz.

Frau Dr. Kunz: Das hat meine Frage nicht ganz beantwortet. Ich bezog mich auf die vorbehandelten Patienten. Diese waren mit verschiedenen anti-VEGF-Therapien vorbehandelt, also auch mit Ranibizumab oder Bevacizumab. Meine Frage ging dahin, ob es darunter Patienten gab, die keine Umstellindikation hatten, auch wenn es keine klare Definition dafür gibt, wie wir jetzt gehört haben, die gut eingestellt waren und für die Studie umgestellt wurden.

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

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Es gibt beim Start einer solchen Studie immer relativ strenge Aktivitätskriterien. Das heißt zum Beispiel, dass beim diabetischen Makulaödem eine Mindesthöhe des Ödems vorhanden sein muss, sodass man nicht davon ausgehen kann, dass es Patienten waren, die unter einer vorherigen Therapie gut und stabil liefen und einfach nur gewechselt worden sind, sondern das waren durchaus Patienten, die einen eindeutigen Behandlungsbedarf hatten, entsprechend auch bei der neovaskulären Makuladegeneration eindeutige angiografische Kriterien über das Reading Center validiert und im OCT klare Aktivitätskriterien, sodass man sagen muss, das waren aktive, behandlungsbedürftige Befunde und keine reinen Wechsellpatienten, wo man gesagt hat, die waren unter der vorhergehenden Therapie ruhig und stabil.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Kunz, geht das mit dieser Ergänzung?

Frau Dr. Kunz: Vielen Dank. Das war sehr gut.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich jetzt Herrn Gehrig und danach Frau Bickel.

Herr Gehrig: Meine Frage richtet sich sowohl an den pharmazeutischen Unternehmer als auch an Herrn Professor Ziemssen und bezieht sich auf das Nebenwirkungsprofil. Gibt es schon eine Einschätzung zur Immunogenität dieses bispezifischen Antikörpers? Gibt es aus den bisherigen Daten oder aus Plausibilitätserwägungen Hinweise darauf, dass möglicherweise ein erhöhtes Risiko an sterilen Endophthalmitiden bzw. retinalen Vaskulitiden zu erwarten ist? Hintergrund meiner Frage sind die Erfahrungen, die mit einer der zugelassenen Vorgängersubstanzen gemacht wurden, bei denen nach Markteinführung eine leicht erhöhte Rate an diesen Komplikationen beobachtet wurde. Ist so etwas auch für Faricimab als bispezifischen Antikörper denkbar?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Gehrig. – Beginnen wir mit dem pU. Herr Buhck für Roche und danach Herr Ziemssen.

Herr Dr. Buhck (Roche): Dieser Frage gehen wir sehr aktiv nach. Im Moment haben wir solche Signale noch nicht gesehen. Wir haben in den Zulassungsstudien eine sehr solide Evidenzgrundlage mit 1 200 Patienten unter Faricimab über zwei Jahre beobachtet. Wir haben mittlerweile weltweit – in Amerika ist die Zulassung schon etwas älter – knapp 500 000 Vials in Verkehr gebracht, und aktuell gibt es keine Signale in dieser Richtung. Das heißt nicht, dass das nicht passieren kann – wir sind alle keine Hellseher –, aber wenn es passieren würde, würden wir das sicherlich sofort mitbekommen, zumal die Patienten aus den Zulassungsstudien in weiteren Studien für die Verträglichkeit eingeschlossen wurden. Wir beobachten das fortlaufend. Im Moment gibt es keine Signale in der Richtung.

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

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Im Prinzip ist nicht mehr viel zu ergänzen. Die Sensibilität für solche Ereignisse war nach den Erfahrungen mit Brolicizumab erhöht, sodass weltweit alle sehr genau hingeschaut haben und es auch neue experimentelle Daten zum Beispiel zu ADA

zu Aflibercept gibt. Aber erfreulicherweise zeigt der Einsatz in der Klinik aktuell keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko. So etwas ist sehr selten, wahrscheinlich auch nicht immer sicher substanzspezifisch, aber gerade die angesprochene Vorerfahrung durch die frühere FDA-Zulassung, die wir in Europa immer mit einem weinenden Auge sehen, weil wir dementsprechend fast ein Jahr später dran sind, gibt uns doch größere Sicherheit, dass vorerst Signale in einer entsprechenden Relevanz nicht zu erwarten sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Ziemssen. – Herr Gehrig, ist Ihre Frage beantwortet?

Herr Gehrig: Ja, schönen Dank. Sie ist beantwortet.

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

Frau Bickel: Ich habe auch eine Frage an Herrn Professor Ziemssen bezüglich Ihrer Stellungnahme. Ich beziehe mich auf eine Aussage bei der neovaskulären AMD. Dort wird die Aussage Ihrer Fachgesellschaft getroffen, dass es eine Behandlungsalternative darstellt, wenn ein unzureichendes Ansprechen auf die bisherigen Behandlungsoptionen besteht. Vielleicht können Sie das noch einmal erläutern, weil das eher als Secondline gesehen wird?

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

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Die Formulierung war meiner Erinnerung nach hauptsächlich dahin intendiert, klarzustellen, dass wir uns in Bezug auf die Therapieauswahl und Therapiefreiheit immer freuen, wenn wir einen Pfeil mehr im Köcher haben. Das war nicht allein auf die Situation beschränkt, dass es eine Ausweich- oder Reservetherapie ist. Die schwierige Situation ist nichtsdestotrotz im Einzelfall, wenn wir zwei Therapiealternativen haben, in welche Richtung man informiert oder berät. Das habe ich vorhin versucht, anzudeuten. Wir würden uns durchaus wünschen, es gebe noch mehr direkte vergleichende Evidenz, die uns Hinweise geben würde, eventuelle potenzielle feine Unterschiede zu kennen und darüber informieren zu können. Die Erkrankungen sind in ihrer Breite relativ groß, und die Heterogenität bedingt sicher, dass nicht alle Patienten auch optimal mit diesen langen Intervallen versorgt sind. Wir haben ein Interesse daran, auch jene frühzeitig zu detektieren und zu identifizieren, die vielleicht mit den ganz langen Intervallen unterbehandelt sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ziemssen. – Frau Bickel, ist die Frage beantwortet? – Ja. Gibt es weitere Fragen? – Frau Witt, GKV-SV.

Frau Witt: Vielen Dank. – Ich habe eine Nachfrage an den pU zur Safety. Gab es da Auflagen der EMA? Soweit ich gesehen habe, wurden noch einmal post-authorisation long-safety-Studien beauftragt. Können Sie dazu etwas sagen? Oder haben Sie vielleicht noch andere vergleichende Studien laufen?

An den Kliniker: In der Stellungnahme der Fachgesellschaft wurde bei der neovaskulären AMD explizit auf die okulären Nebenwirkungen hingewiesen. Vielleicht können Sie ausführen, was das für den Verlauf bedeutet bzw. welche Folgen das insgesamt hat. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Witt. – Zuerst der pU. Frau Dr. Berning, bitte.

Frau Dr. Berning (Roche): In beiden Indikationen, beim DMÖ und in der nAMD, haben wir Langzeitstudien laufen, die alle Patienten, die eingeschlossen waren, über zwei Jahre beobachten, gerade weil uns das Thema Verträglichkeit sehr wichtig ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Die Frage war noch konkreter. Gab es auch Beauftragungen durch die EMA, oder ist das aus eigenem Antrieb?

Frau Dr. Berning (Roche): Es war aus eigenem Antrieb – die Studien waren von Anfang an so geplant – und keine Auflage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Ziemssen zum zweiten Teil, bitte.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Wir hatten als okuläre Nebenwirkung den Riss des retinalen Pigmentepithels angesprochen. Das ist eine sehr seltene Nebenwirkung, die bei allen dieser Substanzen gesehen wird. Es gab dort einen kleinen numerischen Unterschied, wenn ich mich richtig erinnere, von 1,4 bei Aflibercept zu 2,9 bei Faricimab. Das ist bei der Fallzahl sicher noch kein Signal, das uns Sorgenfalten auf die Stirn treibt, aber wo man zu diesem frühen Zeitpunkt noch genauer hinschauen muss, was im klinischen Alltag oder in den Nachbeobachtungsstudien, die laufen, gesehen wird. Das waren sehr wenige Fälle, deshalb ist es vom IQWiG entsprechend bewertet worden. Allerdings muss man zu dieser frühen Phase vorsichtig sein, ob sich das in späteren Daten als klinisch relevanter Unterschied darstellt oder nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Witt, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Witt: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kunz, bitte.

Frau Dr. Kunz: Ich habe noch eine Frage zum Anwendungsgebiet diabetisches Makulaödem an Herrn Professor Ziemssen. In den Studien waren circa 13 Prozent der Patienten mit Bevacizumab vorbehandelt. Bevacizumab wird in Deutschland aufgrund der fehlenden Zulassung nachrangig eingesetzt. Uns interessiert die Frage: Kann man aus Ihrer Sicht aus den Ergebnissen für diese Patienten Rückschlüsse für die Nutzenbewertung gerade im Hinblick auf den deutschen Versorgungskontext ziehen? Sie haben auf eine Studie hingewiesen, die den Switch von Bevacizumab auf einen anderen anti-VEGF-Inhibitor thematisiert. Uns hat die Frage umgetrieben, ob man hier Rückschlüsse gerade im Hinblick auf den deutschen Versorgungskontext ziehen kann.

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

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Der Medikamenteneinsatz ist in Deutschland sehr stark regional aufgeteilt und unterschiedlich und unter anderem stark durch die Organisation innerhalb von Selektivverträgen geprägt. Es ist durchaus möglich, dass in der Indikation des diabetischen Makulaödems in einer Subgruppe die dauerhafte Therapie mit Bevacizumab den anderen Substanzen unterlegen ist, und zwar bei den Patienten mit einem besonders ausgeprägtem Ödem oder mit einer besonders schlechten Sehschärfe unter 05. Eine Möglichkeit, wie man trotzdem mit Bevacizumab starten kann, wurde in der genannten Studie untersucht, dann nämlich, wenn ich entsprechend konsequent kontrolliere und nach klaren Kriterien auf ein anderes Präparat wechsele. Das wird meines Wissens flächendeckend noch nicht innerhalb deutscher Selektivverträge abgebildet. Das ist auch eine sehr rezente Studie, die sicher in die zukünftigen Stellungnahmen einfließen wird.

Ich denke angesichts des Anteils von 13 Prozent mit Bevacizumab vorbehandelter Patienten innerhalb der Faricimab-Studien nicht, dass das einen relevanten Ausschlag beim Therapiestart gegeben hat. Dann hätten wir wahrscheinlich in den Gruppen, was das morphologische Ansprechen angeht, deutlichere Unterschiede gesehen. Ich denke, dass auf solche Inhomogenitäten in den Analysen geachtet wird.

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

Frau Dr. Kunz: Ja, meine Frage wurde beantwortet. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Noch einmal kurz zu Bevacizumab eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Das betraf beide Arme, nicht nur den Arm von Aflibercept, sondern auch von Faricimab. Das ist kein Problem, das nur den Aflibercept-Arm betrifft. Bei Herrn Professor

Ziemssen habe ich herausgehört, dass es eigentlich dem deutschen Versorgungskontext entspricht, weil die Krankenkassen genau solche Selektivverträge schließen, wo Bevacizumab eingesetzt werden soll, was deutlich kostengünstiger ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Ziemssen, bitte.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Ich kann Frau Bickel nur zustimmen. Das war eine richtige Zusammenfassung. Das hat sie richtig festgestellt. Weil sich der Anteil von mit Bevacizumab vorbehandelten Patienten in der Studie nicht völlig identisch auf beide Studienarme aufteilt, aber trotzdem durch die Randomisierung relativ ähnlich verteilt ist, würde ich es für unwahrscheinlich halten, dass das einen relevanten Einfluss auf das Studienergebnis hatte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – pU, möchten Sie ergänzen? – Nein. Frau Bickel, jetzt haben Sie im Protokoll, was Sie drin haben wollten. – Gibt es weitere Fragen? – Keine. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, zusammenzufassen. Frau Dr. Stuwe, machen Sie das wieder?

Frau Dr. Stuwe (Roche): Ja, das mache ich wieder. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Diskussion. Ein Thema, das wir gern noch besprochen hätten und zu dem es nicht kam, war die Berechnung der Injektionsintervalle zur zVT Aflibercept. Wie eingangs erwähnt, kommen wir auf andere Untergrenzen. Es ist eine Untergrenze von drei Injektionen und eine Obergrenze von zwölf. Ich bitte Sie, in der Beschlussfassung zu berücksichtigen, das gemäß der Fachinformation zu berechnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie haben das schon in Ihrem Einleitungsstatement adressiert, damit Sie sehen, dass es nicht untergegangen ist.

Frau Dr. Stuwe (Roche): Vielen Dank. – Wir haben von Herrn Ziemssen gehört – das war eindrücklich –, dass bestätigt wird, dass lange Intervalle generell eine Chance für die Patienten bedeuten. Gleichzeitig hat er die Heterogenität der Erkrankung angesprochen. Hier würde ich gern noch einmal erwähnen, dass wir wirklich große Studien haben. Wir haben Daten von 2 400 Patienten. Die Daten, die wir hier sehen, sind belastbar. Sie zeigen belastbar, dass Faricimab sehr gut wirksam ist und eine sehr gut verträgliche Alternative darstellt. Gerade auf den Punkt der Verträglichkeit möchte ich noch einmal hinweisen. Herr Buhck hat es schon gesagt. Wir haben schon sehr viel Erfahrung durch die frühere FDA-Zulassung. Faricimab ist sehr gut verträglich.

Insgesamt sehen wir, dass mehr Patienten unter Faricimab lange Behandlungsintervalle erreichen. Aus unserer Sicht ist das hochpatientenrelevant; denn jede Spritze weniger ist für den Patienten und für das System ein Mehrwert. – Vielen Dank noch einmal für die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Herzlichen Dank vor allem an Herrn Professor Ziemssen, der heute die verschiedenen Fachgesellschaften vertreten hat. Wir ordnen die Antworten verschiedenen Fachgesellschaften zu, dann kommen wir schon hin, glaube ich, Herr Ziemssen. Danke auch an den pU, der Fragen beantwortet hat, und danke an die Fragesteller. Wir werden das zu diskutieren und zu werten haben, was hier besprochen wurde.

Damit ist diese Anhörung beendet. Ich unterbreche die Sitzung für die Mitglieder des Unterausschusses bis 13:30 Uhr. Dann machen wir mit Lonafarnib weiter. Denjenigen, die uns verlassen, wünsche ich noch einen schönen Resttag, und wir machen heute Nachmittag noch vier weitere Anhörungen. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 12:42 Uhr