



# Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V):

Brolucizumab (Neovaskuläre altersabhängige  
Makuladegeneration)

Vom 2. Mai 2024

## Inhalt

|           |   |           |
|-----------|---|-----------|
| <b>A.</b> | <b>Tragende Gründe und Beschluss</b> .....  | <b>3</b>  |
| 1.        | Rechtsgrundlage .....   | 3         |
| 2.        | Eckpunkte der Entscheidung .....  | 3         |
| 3.        | Bürokratiekostenermittlung .....  | 24        |
| 4.        | Verfahrensablauf .....  | 24        |
| 5.        | Beschluss .....   | 26        |
| 6.        | Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....   | 35        |
| <b>B.</b> | <b>Bewertungsverfahren</b> .....  | <b>36</b> |
| 1.        | Bewertungsgrundlagen .....  | 36        |
| 2.        | Bewertungsentscheidung .....  | 36        |
| 2.1       | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....  | 36        |
| 2.2       | Nutzenbewertung .....   | 36        |
| <b>C.</b> | <b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b> .....                    | <b>37</b> |
| 1.        | Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....   | 38        |
| 2.        | Ablauf der mündlichen Anhörung .....  | 42        |
| 3.        | Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....  | 43        |
| 4.        | Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der<br>Offenlegungserklärung ..... | 43        |
| 5.        | Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....   | 44        |
| 5.1       | Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH .....  | 44        |

|     |  |     |
|-----|--|-----|
| 5.2 | Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG .....  | 61  |
| 5.3 | Stellungnahme der Roche Pharma AG.....   | 67  |
| 5.4 | Stellungnahme der Bayer Vital GmbH .....   | 73  |
| 5.5 | Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. ....   | 76  |
| 5.6 | Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG), der<br>Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands ..... | 80  |
| D.  | Anlagen .....  | 87  |
| 1.  | Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....  | 87  |
| 2.  | Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....   | 104 |

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

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

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

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

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

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff Brolucizumab (Beovu) am 9. März 2020 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 3. September 2020 wurde eine Befristung bis zum 1. November 2023 ausgesprochen.

Gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 Verfo beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Beovu am Tag des Fristablaufs erneut.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 Verfo am 18. Oktober 2023 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Februar 2024 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und

damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Brolucizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene(n) Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Brolucizumab nicht abgestellt.

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

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Brolucizumab (Beovu) gemäß Fachinformation**

Beovu wird angewendet bei Erwachsenen zur:

- Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD)
- Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ).

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 02.05.2024):**

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

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration (AMD)

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Brolucizumab:**

- Aflibercept oder Faricimab oder Ranibizumab
- 

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

### Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

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

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

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

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen neben der Zulassung für Brolicizumab Zulassungen für Aflibercept, Faricimab und Ranibizumab vor. Der Wirkstoff Verteporfin

ist zugelassen zur „Behandlung von Erwachsenen mit exsudativer (feuchter) altersbezogener Makuladegeneration mit vorwiegend klassischen subfovealen chorioidalen Neovaskularisationen“. Pegaptanib ist in der EU nicht mehr zugelassen.

- zu 2. Folgende nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen stehen im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Verfügung: Photodynamische Therapie (PDT), Photokoagulation mittels Laser, Protonentherapie bei altersabhängiger Makuladegeneration (Beschluss vom 17. September 2009) und photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin bei altersabhängiger feuchter Makuladegeneration mit subfovealer klassischer chorioidaler Neovaskularisation (Beschluss vom 16. Oktober 2000).
- zu 3. Folgende Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V liegen für das vorliegende Anwendungsgebiet vor:
- Aflibercept (Beschluss vom 6. Juni 2013)
  - Brolucizumab (Beschluss vom 3. September 2020)
  - Faricimab (Beschluss vom 6. April 2023)
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Auf Basis der aggregierten Evidenz ist festzustellen, dass entsprechend den Leitlinienempfehlungen die Standardtherapie für die angestrebte Behandlungssituation aus der Behandlung mit einem vascular endothelial growth factor (VEGF)-Inhibitor besteht, ohne dass eine klare Überlegenheit eines bestimmten in Deutschland verfügbaren Inhibitors gezeigt werden konnte. Dies gilt sowohl für die Initialtherapie bei therapienaiven Patientinnen und Patienten als auch bei einem Wechsel nach unzureichendem Ansprechen auf einen VEGF-Inhibitor. Im relevanten Anwendungsgebiet sind Aflibercept, Brolucizumab, Faricimab und Ranibizumab zugelassen.

Im vorliegenden AWG liegen Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach § 35 a SGB V für die Wirkstoffe Aflibercept, Brolucizumab und Faricimab vor. Ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für keinen der genannten Wirkstoffe belegt.

Der Stellenwert nicht-medikamentöser Maßnahmen wird vor dem Hintergrund der aggregierten Evidenz in der Indikation gegenüber den in der neovaskulären (feuchten) AMD etablierten VEGF-Inhibitoren als geringer angesehen.

Auf Basis der vorliegenden, aggregierten Evidenz sowie auf Basis des Zulassungsstatus und unter Berücksichtigung der Äußerungen der klinischen Sachverständigen im Rahmen der mündlichen Anhörung bestimmt der G-BA Aflibercept oder Faricimab oder Ranibizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie für Brolucizumab zur Behandlung von Erwachsenen mit neovaskulärer (feuchter) AMD. Die Wirkstoffe der bestimmten

zweckmäßigen Vergleichstherapie kommen sowohl für Patientinnen und Patienten in Frage, welche erstmals eine Behandlung ihrer neovaskulären (feuchten) AMD erhalten, als auch im Sinne eines Wechsels für mit VEGF-Inhibitoren vorbehandelte Patientinnen und Patienten nach unzureichendem Ansprechen auf die bestehende anti-VEGF-Therapie.

Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Diese alternativen Therapieoptionen sind für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig.

#### Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bislang wurden für Erwachsene mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration (AMD) die VEGF-Inhibitoren Aflibercept oder Ranibizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen. Dies entspricht nach Einschätzung der im Stellungnahmeverfahren eingebundenen Klinikern nicht mehr der aktuellen Versorgungssituation. Demnach weist Faricimab einen vergleichbaren Stellenwert bei der Behandlung der nAMD auf wie Aflibercept und Ranibizumab. Die genannten Optionen sind als gleichwertig zu betrachten; eine differentielle Therapieempfehlung bzw. Kriterien für die Auswahl einer dieser Behandlungsmöglichkeiten liegen nicht vor. Somit sind Aflibercept, Ranibizumab und Faricimab in der Gesamtschau als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen zu betrachten.

Aus diesem Grund erachtet der G-BA es als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie zu ändern und eine Therapie mit Aflibercept oder Faricimab oder Ranibizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie festzulegen.

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

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Brolucizumab wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer die Daten der doppelblinden, randomisierten aktiv-kontrollierten Studie TALON (CRTH258A2303) vor.

Die RCT TALON, welche Brolucizumab mit Aflibercept bei Erwachsenen ( $\geq 50$  Jahre) mit neovaskulärer (feuchter), altersabhängiger Makuladegeneration, die noch keine gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichtete Therapie erhalten haben, über eine Behandlungsdauer von 64 Wochen vergleicht, wurde am 09.09.2022 abgeschlossen. Insgesamt wurden 734 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, welche randomisiert einer 64-wöchigen Behandlung mit entweder 6 mg Brolucizumab (N= 366) oder 2 mg Aflibercept (N= 368) zugeteilt wurden.

Die Therapieinitiierung mit Brolucizumab und Aflibercept erfolgte mit 3 aufeinanderfolgenden Injektionen im Abstand von 4 Wochen. In einer nach Studienbeginn erfolgten Änderung der

Fachinformation von Brolucizumab wurde ein zusätzliches, alternatives Behandlungsschema für die Aufdosierung eingeführt, welches in der Studie TALON demnach nicht möglich war. Nach der Initiierung folgte für beide Wirkstoffe eine weitere Injektion nach 8 Wochen mit anschließender sogenannter Treat-to-Control-Behandlung ab Woche 16. Die Treat-to-Control-Behandlungsphase erlaubte eine patientenindividuelle Anpassung der Behandlungsintervalle abhängig von der Krankheitsaktivität.

Gemäß der ersten Version des Studienprotokolls durfte das minimale Dosierungsintervall von Brolucizumab und Aflibercept in der Erhaltungsphase 4 Wochen betragen. Aufgrund einer Sicherheitsmaßnahme wurden das Studienprotokoll der Studie TALON und die Fachinformation von Brolucizumab dahingehend geändert, dass das minimale Dosierungsintervall in der Erhaltungsphase mindestens 8 Wochen betragen muss.

Die Änderung des Studienprotokolls der Studie TALON betraf beide Behandlungsarme, obwohl Aflibercept gemäß aktueller Fachinformation weiterhin in einem 4-wöchigen Dosierungsintervall in der Erhaltungsphase verabreicht werden darf.

*zur fachinformationskonformen Anwendung von Aflibercept:*

Auf Grund der Protokolländerung mussten laut Studienbericht zu Woche 64 22,5 % bzw. zu Woche 32 17,9 % der Patientinnen und Patienten im Aflibercept-Arm die Studienbehandlung abbrechen, obwohl sie nach der aktuellen Fachinformation von Aflibercept mit einem 4-wöchigen Dosierungsintervall in der Erhaltungsphase hätten weiter behandelt werden können. Im Umkehrschluss wird davon ausgegangen, dass die in der Studie verbleibenden Patientinnen und Patienten mit ihrem jeweiligen Dosierungsintervall ( $\geq 8$  Wochen) adäquat behandelt wurden. Da zu Woche 64 somit weniger als 80 % der Patientinnen und Patienten im Aflibercept-Arm fachinformationskonform behandelt wurden, werden für die vorliegende Bewertung nicht die Daten zu Woche 64, sondern stattdessen die Daten zu Woche 32 zugrunde gelegt.

*zur fachinformationskonformen Anwendung von Brolucizumab:*

Im Brolucizumab-Arm ist davon auszugehen, dass bis Woche 32 insgesamt 22 % der Patientinnen und Patienten mindestens einmal mit einem nicht fachinformationskonformen Dosierungsintervall von  $< 8$  Wochen behandelt wurden. Aus den nach der mündlichen Anhörung nachgereichten Daten des pharmazeutischen Unternehmers geht hervor, dass insgesamt 11 % der Patientinnen und Patienten im Brolucizumab-Arm nur einmalig mit einem Dosierungsintervall von weniger als 8 Wochen behandelt wurden. Hiervon sind auch Abweichungen um lediglich wenige Tage vom fachinformationskonformen Dosierungsintervall umfasst, auch wenn aus den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers nicht ableitbar ist, wie viele Patientinnen und Patienten dies betrifft.

Bezüglich der fehlenden Berücksichtigung der alternativen Aufdosierung im Rahmen der Studie TALON geht der G-BA in Abwesenheit konkreter Kriterien, nach denen eine der beiden möglichen Aufdosierungen für die zu behandelnden Patientinnen und Patienten zu bevorzugen bzw. patientenindividuell auszuwählen ist, von einer Gleichwertigkeit beider Aufdosierungsschemata aus. Vor diesem Hintergrund stellt das Angebot einer der beiden alternativen Aufdosierungen einen sachgerechten und fachinformationskonformen Einsatz dar.

Insgesamt wird eine einmalige Unterschreitung eines Dosierungsintervalls von 8 Wochen in der Erhaltungsphase und insbesondere Abweichungen von nur wenigen Tagen als hinreichende Annäherung an eine fachinformationskonforme Anwendung von Brolucizumab

angesehen, sodass die Ergebnisse der Studie TALON zu Woche 32 für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden. Aufgrund des Anteils an Patientinnen und Patienten mit nicht fachinformationskonformem Dosierungsintervall sind die Ergebnisse der Studie TALON jedoch mit Unsicherheiten behaftet, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.

### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

#### **Mortalität**

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich in der Studie TALON ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Brolucizumab.

#### **Morbidität**

*Bestkorrigierte Sehschärfe (Best Corrected Visual Acuity, BCVA) - Verbesserung um  $\geq 10$  sowie  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben*

Die BCVA wurde in beiden Studien mittels ETDRS-Sehtafeln gemessen. Die Sehtafel besteht aus 14 Sehzeichenreihen mit jeweils 5 Buchstaben und ist somit aus insgesamt 70 Buchstaben aufgebaut. Die Größe der Buchstaben nimmt mit jeder Reihe ab. Die BCVA ergibt sich bei einem Abstand von 4 Metern aus der Anzahl der korrekt gelesenen Buchstaben plus 30 und bei einem Abstand von 1 Meter unmittelbar aus der Anzahl der korrekt gelesenen Buchstaben. Die BCVA kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen, wobei höhere Werte eine bessere Sehschärfe bedeuten.

In der vorliegenden Indikation wird eine Veränderung der Sehschärfe als patientenrelevant erachtet. Der pharmazeutische Unternehmer legte mit dem Dossier sowohl Auswertungen zur Verbesserung als auch zur Verschlechterung der BCVA vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Responderanalysen zur Verbesserung bzw. Verschlechterung um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben (entspricht 2 Zeilen) bzw. zur Verbesserung um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben (entspricht 3 Zeilen) herangezogen.

Für den Endpunkt bestkorrigierte Sehschärfe (Responderanalyse zur Verbesserung bzw. Verschlechterung um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben sowie  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

*Gesundheitszustand (National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 [NEI VFQ-25], Subskala Allgemeiner Gesundheitszustand)*

Der Fragebogen NEI VFQ-25 dient der Messung der visusbezogenen Lebensqualität und besteht aus insgesamt 26 Items und 12 Subskalen, von denen sich 25 Items (11 Subskalen) auf das Sehvermögen beziehen und 1 Item (1 Subskala) die allgemeine Gesundheit adressiert. Die Subskala zur allgemeinen Gesundheit wird der Kategorie Morbidität zugeordnet.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Subskala Allgemeiner Gesundheitszustand post hoc durchgeführte Responderanalysen zur Verbesserung um jeweils 15 Punkte vor. Responderanalysen zur Verschlechterung werden nicht vorgelegt, obwohl in der vorliegenden Indikation auch eine Verschlechterung als gleichermaßen relevant einzuschätzen wäre.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben über NEI VFQ-25, Subskala zum Allgemeinen Gesundheitszustand) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### **Lebensqualität**

### *NEI VFQ-25 (Summenscore)*

Der NEI VFQ-25 ist ein Fragebogen zur Messung der visusbezogenen Lebensqualität, der aus insgesamt 26 Items und 12 Subskalen besteht. Davon wird mit 25 Items (11 Subskalen) das Sehvermögen und mit 1 Item (1 Subskala) die allgemeine Gesundheit abgefragt.

Die Werte aller Items werden auf einen Score von 0 bis 100 transformiert und pro Subskala ein über die Items der Subskala gemittelter Score berechnet. Der Summenscore ergibt sich letztlich aus dem Mittelwert der gemittelten Scores der Subskalen. Dabei wird die Subskala zur allgemeinen Gesundheit nicht einbezogen. Der Summenscore des NEI VFQ-25 kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen, wobei höhere Werte eine bessere visusbezogene Lebensqualität bedeuten.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität post hoc durchgeführte Responderanalysen zur Verbesserung des Summenscores des NEI VFQ-25 und der 12 Subskalen um  $\geq 15$  Punkte sowie stetige Auswertungen vor. Da der pharmazeutische Unternehmer keine Responderanalysen zur Verschlechterung des NEI VFQ-25 um  $\geq 15$  Punkte vorlegt, werden vorliegend die stetigen Auswertungen herangezogen.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels Summenscore des NEI VFQ-25) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### **Nebenwirkungen**

#### *SUEs*

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### *Abbruch wegen UEs*

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Brolicizumab.

#### *(schwerwiegende) intraokulare Entzündungen (inklusive Endophthalmitis und retinaler Gefäßverschluss)*

Der pharmazeutische Unternehmer definiert im Studienbericht okuläre UESI als Ereignisse aus den Kategorien Endophthalmitis, intraokulare Entzündung und retinaler Gefäßverschluss. Die okulären UESI werden daher als geeignete Operationalisierung für den Endpunkt intraokulare Entzündungen für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Da in der Gesamtrate der okulären SUEs zum Großteil Ereignisse enthalten sind, die auch einem okulären UESI entsprechen, werden für die vorliegende Nutzenbewertungen die okulären SUEs als geeignete Operationalisierung für schwerwiegende intraokulare Entzündungen herangezogen.

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Brolicizumab für den Endpunkt intraokulare Entzündungen. Bei den schwerwiegenden intraokularen Entzündungen ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### **Gesamtbewertung**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Brolicizumab liegt die Auswertung der doppelblinden, randomisierten, aktiv-kontrollierten Phase-III-Studie TALON gegenüber Aflibercept zu Woche 32 vor.

Zusammenfassend zeigt sich in der Endpunktkategorie Mortalität zu Woche 32 ein statistisch signifikanter Nachteil von Brolucizumab gegenüber Aflibercept. Es ist jedoch vor dem Hintergrund der insgesamt geringen Anzahl der Ereignisse (insgesamt 4 Todesfälle im Interventionsarm: 2 Patientinnen und Patienten starben an Herzerkrankungen und 2 in Zusammenhang mit COVID-19) und der Heterogenität der Ursachen unklar, inwiefern ein kausaler Zusammenhang zwischen der Behandlung im Rahmen der Studie und den aufgetretenen Todesfällen besteht. Aus diesem Grund fließt der gezeigte Effekt in der Mortalität nicht in die Gesamtabwägung zur Ableitung eines Zusatznutzens ein.

In den Endpunktkategorien Morbidität, dargestellt über die bestkorrigierte Sehschärfe und die Subskala Allgemeiner Gesundheitszustand des NEI VFQ-25, sowie Lebensqualität, ermittelt über den Summenscore des NEI VFQ-25, zeigt sich zu Woche 32 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Brolucizumab und Aflibercept.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigt sich in der Gesamtrate der SUEs kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Bei dem Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Nachteil für Brolucizumab gegenüber Aflibercept. Im Detail zeigt sich darüber hinaus ein statistisch signifikanter Nachteil von Brolucizumab bei dem Endpunkt intraokulare Entzündungen, nicht jedoch für den Endpunkt schwerwiegende intraokulare Entzündungen.

Unter Berücksichtigung der insgesamt geringen Abbruchraten in beiden Studienarmen von < 5 % und der Tatsache, dass die Ereignisse, welche zum Therapieabbruch führten, überwiegend nicht schwerwiegend waren, reichen die negativen Effekte in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen nicht aus, um die Ableitung eines geringeren Nutzens von Brolucizumab gegenüber Aflibercept zu rechtfertigen.

In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen von Brolucizumab für Erwachsene mit nAMD gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Aflibercept nicht belegt.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Brolucizumab aufgrund des Ablaufes der Befristung des Beschlusses vom 3. September 2020.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

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

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA die Wirkstoffe Aflibercept, Faricimab und Ranibizumab bestimmt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer die Daten der RCT TALON zu Woche 32 vor, in der Brolucizumab mit Aflibercept verglichen wurde.

In der Studie TALON zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Brolucizumab in der Mortalität. Da ein Kausalzusammenhang zwischen der Behandlung im Rahmen der Studie und den aufgetretenen Todesfällen fraglich ist, ergibt sich hieraus kein für die Nutzenbewertung relevanter Nachteil.

In den Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Brolucizumab und Aflibercept.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigt sich in der Gesamtrate der SUEs kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In dem Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Nachteil für Brolucizumab im Vergleich zu Aflibercept. Zusätzlich ergibt sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Brolucizumab im Endpunkt intraokulare Entzündungen.

Unter Berücksichtigung der insgesamt geringen Abbruchraten in beiden Studienarmen von < 5 % und der Tatsache, dass die Ereignisse, welche zum Therapieabbruch führten, überwiegend nicht schwerwiegend waren, reichen die negativen Effekte in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen nicht aus, um die Ableitung eines geringeren Nutzens von Brolucizumab gegenüber Aflibercept zu rechtfertigen.

In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen von Brolucizumab für Erwachsene mit nAMD gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Aflibercept nicht belegt.

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

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

Dem Beschluss werden die Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiG (Auftrag A23-101) zugrunde gelegt. Diese beruhen auf den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier und sind identisch mit den Zahlen aus dem Dossier zur erstmaligen Nutzenbewertung von Brolucizumab.

Die Herleitung der Patientenzahlen im Dossier zum Wirkstoff Brolucizumab ist grundsätzlich nachvollziehbar und liegt in einer plausiblen Größenordnung. Die Angabe einer Spanne ist aufgrund der unsicheren Datenlage für die Schätzung der GKV-Zielpopulation trotz methodischer Schwächen grundsätzlich angemessen und trägt damit dieser Unsicherheit Rechnung.

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Beovu (Wirkstoff: Brolucizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. März 2024):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/beovu-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/beovu-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Brolucizumab darf nur durch in der Therapie der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen.

Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Informationen und Warnhinweise zur infektiösen Endophthalmitis und zu intraokularen Entzündungen.

Wenn die visuellen und morphologischen Parameter darauf hindeuten, dass die Patientin bzw. der Patient von einer weiteren Behandlung nicht profitiert, sollte die Behandlung mit Brolicizumab abgebrochen werden.

Zu Brolicizumab liegt ein Rote-Hand-Brief vom November 2021 zur Verringerung des bekannten Risikos einer intraokularen Entzündung einschließlich retinaler Vaskulitis und/oder retinalem Gefäßverschluss vor.

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. April 2024).

Die abgebildete Behandlungsdauer, der Verbrauch und die Kosten beziehen sich im vorliegenden Fall einerseits auf das erste Behandlungsjahr und andererseits auf die Folgejahre; für das erste Behandlungsjahr wurde auf innerhalb des ersten Jahres verbrauchte, ganze Injektionslösungen abgerundet.

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

Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z. B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Zu Brolicizumab: Die Behandlung mit Brolicizumab wird mit drei Injektionen im Abstand von 4 Wochen initiiert. Alternativ können zur Initiierung der Therapie zwei Injektionen im Abstand von 6 Wochen und bei Bedarf eine dritte Injektion in Woche 12 verabreicht werden. Nach der Einleitung der Therapie sollte bei Patienten ohne Krankheitsaktivität eine Behandlung alle 12 Wochen und bei Patienten mit Krankheitsaktivität eine Behandlung alle 8 Wochen in Betracht gezogen werden.

Zu Aflibercept 2 mg: Die Behandlung mit Aflibercept wird mit drei aufeinanderfolgenden monatlichen Injektionen initiiert, gefolgt von einem Behandlungsintervall von zwei Monaten. Anschließend kann dieses Behandlungsintervall aufrechterhalten oder in einem „Treat & Extend“-Dosierungsschema um 2-4 Wochen verlängert werden. Behandlungsintervalle von mehr als 4 Monaten wurden nicht untersucht. Für die Kostenberechnung ergibt sich hieraus keine Auswirkung, da eine Verlängerung des Dosierungsintervalls über 4 Monate hinaus gemäß Fachinformation dennoch möglich ist. Wenn sich der funktionelle und/oder morphologische Befund verschlechtert, sollte das Behandlungsintervall entsprechend verkürzt werden. Behandlungsintervalle von weniger als 4 Wochen wurden nicht untersucht. Zur Berechnung der Obergrenze an Behandlungen wird das nach dem festen Initialschema erreichte 2-monatige Behandlungsintervall zugrunde gelegt.

Zu Faricimab: Entsprechend den Angaben in der Fachinformation wird die Behandlung mit vier Injektionen im Abstand von 4 Wochen initiiert. Nach 20 und/oder 24 Wochen wird eine Behandlungskontrolle vorgeschlagen, auf deren Grundlage die Ärztin bzw. der Arzt basierend auf der Krankheitsaktivität die Behandlungsintervalle individuell festlegen kann. Bei

Patientinnen und Patienten ohne Krankheitsaktivität ist eine Verabreichung von Faricimab alle 16 Wochen zu erwägen. Bei Patientinnen und Patienten mit Krankheitsaktivität ist eine Behandlung alle 8 Wochen oder 12 Wochen zu erwägen.

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

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

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet. Werden in den jeweiligen Fachinformationen Behandlungsintervalle in anderen Zeiteinheiten angegeben, erfolgt eine Umrechnung auf „Tage“. Ein Jahr entspricht hierbei 365 Tagen, ein Monat entspricht 30,4 Tagen, eine Woche entspricht 7 Tagen.

| Bezeichnung der Therapie    | Behandlungsmodus   | Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr | Behandlungsdauer/Behandlung (Tage) | Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr |
|-----------------------------|--|---|------------------------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel |  |   |                                    |   |
| Brolucizumab<br>1. Jahr     | 1 x alle 4 Wochen für 3 Anwendungen<br><br>Alternativ: 1 x alle 6 Wochen für 2 Anwendungen, ggf. 1 x Anwendung in Woche 12 | 2 - 3   | 1                                  | 5 - 8                                       |
|                             | Anschließend 1 x alle 8 - 12 Wochen  | 3 - 5   |                                    |   |

| Bezeichnung der Therapie              | Behandlungsmodus  | Anzahl Behandlungen/<br>Patientin bzw.<br>Patient/Jahr | Behandlungsdauer/<br>Behandlung (Tage) | Behandlungstage/<br>Patientin bzw.<br>Patient/<br>Jahr |
|---------------------------------------|---|--|--|--|
| Brolucizumab<br>Folgejahre            | 1 x alle 8 – 12<br>Wochen   | 4,3 - 6,5  | 1                                      | 4,3 – 6,5  |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b> |   |  |  |  |
| Aflibercept<br>1. Jahr                | 1 x monatlich <sup>2</sup> für<br>3 Anwendungen,<br>anschließend 1 x<br>alle 2 Monate | 3<br><br>1   | 1                                      | 6 - 7  |
|                                       | 1 x alle 2 Monate<br>bis Treat &<br>Extend <sup>3</sup>                               | 2 - 3  |  |  |
| Aflibercept<br>Folgejahre             | 1 x alle 2 Monate<br>bis Treat &<br>Extend <sup>3</sup>                               | 0 - 6,0  | 1                                      | 0 - 6,0  |
| Faricimab<br>1. Jahr                  | 1 x alle 4 Wochen<br>für 4<br>Anwendungen   | 4<br><br>2 - 5   | 1                                      | 6 - 9  |
|                                       | 1 x alle 8 – 16<br>Wochen   |  |  |  |
| Faricimab<br>Folgejahre               | 1 x alle 8 – 16<br>Wochen   | 3,3 – 6,5  | 1                                      | 3,3 – 6,5  |
| Ranibizumab                           | 1 x monatlich <sup>2</sup> für<br>3 Anwendungen,                                      | 3  | 1                                      | 7 - 12   |

---

2 Ein Monat entspricht 30,4 Tagen.

3 Zur Berechnung der Untergrenze: Dosierungsintervall kann nach jeder Behandlung um 14 oder 28 Tage verlängert werden.

| Bezeichnung der Therapie  | Behandlungsmodus  | Anzahl Behandlungen/<br>Patientin bzw.<br>Patient/Jahr | Behandlungsdauer/<br>Behandlung (Tage) | Behandlungstage/<br>Patientin bzw.<br>Patient/<br>Jahr |
|---------------------------|---|--|--|--|
| 1. Jahr                   | 1 x monatlich <sup>2</sup> bis<br>Treat & Extend <sup>4</sup> | 4 - 9  |  |  |
| Ranibizumab<br>Folgejahre | 1 x monatlich <sup>2</sup> bis<br>Treat & Extend <sup>4</sup> | 0 - 12,0   | 1                                      | 0 - 12,0   |

---

<sup>4</sup> Zur Berechnung der Untergrenze: Das Dosierungsintervall kann nach jeder Behandlung um maximal 2 Wochen verlängert werden.

### Verbrauch:

| Bezeichnung der Therapie       | Dosierung/<br>Anwendung | Dosis/<br>Patientin<br>bzw.<br>Patient/<br>Behand-<br>lungstage | Verbrauch<br>nach<br>Wirkstärke/<br>Behandlungs-<br>tag | Behand-<br>lungstage/<br>Patientin<br>bzw.<br>Patient/<br>Jahr | Jahresdurchs-<br>chnitts-<br>verbrauch<br>nach<br>Wirkstärke |
|--------------------------------|-------------------------|---|---|--|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel    |                         |   |   |  |  |
| Brolucizumab<br>1. Jahr        | 6 mg                    | 6 mg  | 1 x 6 mg  | 5 – 8  | 5 x 6 mg –<br>8 x 6 mg                                       |
| Brolucizumab<br>Folgejahre     | 6 mg                    | 6 mg  | 1 x 6 mg  | 4,3 – 6,5  | 4,3 x 6 mg –<br>6,5 x 6 mg                                   |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie |                         |   |   |  |  |
| Aflibercept<br>1. Jahr         | 2 mg                    | 2 mg  | 1 x 2 mg  | 6,0 – 7,0  | 6 x 2 mg –<br>7 x 2 mg                                       |
| Aflibercept<br>Folgejahre      | 2 mg                    | 2 mg  | 1 x 2 mg  | 0,0 – 6,0  | 0 x 2 mg – 6,0<br>x 2 mg                                     |
| Faricimab<br>1. Jahr           | 6 mg                    | 6 mg  | 1 x 6 mg  | 6,0 – 9,0  | 6,0 x 6 mg –<br>9,0 x 6 mg                                   |
| Faricimab<br>Folgejahre        | 6 mg                    | 6 mg  | 1 x 6 mg  | 3,3 – 6,5  | 3,3 x 6 mg –<br>6,5 x 6 mg                                   |
| Ranibizumab<br>1. Jahr         | 0,5 mg                  | 0,5 mg  | 1 x 0,5 mg  | 7,0 – 12,0   | 7 x 0,5 mg –<br>12 x 0,5 mg                                  |
| Ranibizumab<br>Folgejahre      | 0,5 mg                  | 0,5 mg  | 1 x 0,5 mg  | 0,0 – 12,0   | 0 x 0,5 mg –<br>12,0 x 0,5 mg                                |

### Kosten:

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

### Kosten der Arzneimittel:

| Bezeichnung der Therapie            | Packungsgröße | Kosten (Apothekenabgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|-------------------------------------|---------------|-------------------------------|--------------------|---------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel         |               |                               |                    |                     |   |
| Brolucizumab                        | 1 ILO         | 984,86 €                      | 2,00 €             | 53,90 €             | 928,96 €  |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie      |               |                               |                    |                     |   |
| Aflibercept                         | 1 ILO         | 1 099,42 €                    | 2,00 €             | 60,24 €             | 1 037,18 €  |
| Faricimab                           | 1 ILO         | 970,93 €                      | 2,00 €             | 53,13 €             | 915,80 €  |
| Ranibizumab                         | 1 ILO         | 1 022,77 €                    | 2,00 €             | 56,00 €             | 964,77 €  |
| Abkürzungen: ILO = Injektionslösung |               |                               |                    |                     |   |

Stand Lauer-Taxe: 15. April 2024

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

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

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

Die Kontrollen des Visus sind in der fachärztlichen Grundpauschale enthalten.

Die Fachinformationen von Brolucizumab, Aflibercept, Faricimab und Ranibizumab empfehlen, das Behandlungsintervall auf Basis der Krankheitsaktivität festzulegen, die anhand morphologischer Parameter und/oder Sehschärfe bzw. funktionelle Befunde bestimmt wird.

Das Kontrollintervall soll durch die behandelnde Ärztin bzw. den behandelnden Arzt festgesetzt werden, dieses kann häufiger sein als das Injektionsintervall.

Für die vorgenommenen Kontrolluntersuchungen fallen bei allen Therapieoptionen Kosten

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

| Art der Leistung   | Kosten / Leistung        | Anzahl / Jahr                                     | Kosten / Jahr   |
|--|--------------------------|---|---|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>   |                          |   |   |
| <b>Brolucizumab</b>  |                          |   |   |
| Intravitreale<br>Medikamenteneingabe am linken<br>oder rechten Auge<br>(EBM 31372 / 36372 oder<br>31371 / 36371) | 92,85 € - 198,70 €       | 1. Jahr:<br>5 – 8<br><br>Folgejahre:<br>4,3 – 6,5 | 1. Jahr:<br>464,25 € -<br>1 589,60 €<br><br>Folgejahre:<br>399,26 € -<br>1 291,55 € |
| Optische<br>Kohärenztomographie<br>(EBM 06338 oder 06339)  | 48,21 €                  | patientenindividuell<br>unterschiedlich           | nicht<br>quantifizierbar  |
| Postoperative Behandlung<br>(EBM 31717 oder 31716)   | 19,93 € - 27,81 €        | 1. Jahr:<br>5 – 8<br><br>Folgejahre:<br>4,3 – 6,5 | 1. Jahr:<br>99,65 € - 222,48 €<br><br>Folgejahre:<br>85,70 € - 180,77 €             |
| Weitere<br>Kontrolluntersuchungen  | nicht<br>quantifizierbar | patientenindividuell<br>unterschiedlich           | nicht<br>quantifizierbar  |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>  |                          |   |   |
| <b>Aflibercept</b>   |                          |   |   |
| Intravitreale<br>Medikamenteneingabe am linken<br>oder rechten Auge<br>(EBM 31372 / 36372 oder<br>31371 / 36371) | 92,85 € - 198,70 €       | 1. Jahr:<br>6 – 7<br><br>Folgejahre:<br>0 – 6,0   | 1. Jahr:<br>557,10 € -<br>1 390,90 €<br><br>Folgejahre:<br>0 € - 1 192,20 €         |
| Postoperative Behandlung<br>(EBM 31717 oder 31716)   | 19,93 € - 27,81 €        | 1. Jahr:<br>6 – 7<br><br>Folgejahre:<br>0 – 6,0   | 1. Jahr:<br>119,58 € - 194,67 €<br><br>Folgejahre:<br>0 € - 166,86 €                |
| Optische<br>Kohärenztomographie<br>(EBM 06338 oder 06339)  | 48,21 €                  | patientenindividuell<br>unterschiedlich           | nicht<br>quantifizierbar  |
| Weitere<br>Kontrolluntersuchungen  | nicht<br>quantifizierbar | patientenindividuell<br>unterschiedlich           | nicht<br>quantifizierbar  |
| <b>Faricimab</b>   |                          |   |   |

| Art der Leistung   | Kosten / Leistung        | Anzahl / Jahr   | Kosten / Jahr   |
|--|--------------------------|---|---|
| Intravitreale<br>Medikamenteneingabe am linken<br>oder rechten Auge<br>(EBM 31372 / 36372 oder<br>31371 / 36371) | 92,85 € - 198,70 €       | 1. Jahr:<br>6,0 – 9,0<br><br>Folgejahre:<br>3,3 – 6,5 | 1. Jahr:<br>557,10 € -<br>1 788,30 €<br><br>Folgejahre:<br>306,41 € -<br>1 291,55 € |
| Postoperative Behandlung<br>(EBM 31717 oder 31716)   | 19,93 € - 27,81 €        | 1. Jahr:<br>6,0 – 9,0<br><br>Folgejahre:<br>3,3 – 6,5 | 1. Jahr:<br>119,58 € - 250,29 €<br><br>Folgejahre:<br>65,77 € - 180,77 €            |
| Optische<br>Kohärenztomographie<br>(EBM 06338 oder 06339)  | 48,21 €                  | patientenindividuell<br>unterschiedlich               | nicht<br>quantifizierbar  |
| <b>Ranibizumab</b>   |                          |   |   |
| Intravitreale<br>Medikamenteneingabe am linken<br>oder rechten Auge<br>(EBM 31372 / 36372 oder<br>31371 / 36371) | 92,85 € - 198,70 €       | 1. Jahr:<br>7 – 12<br><br>Folgejahre:<br>0 – 12,0     | 1. Jahr:<br>649,95€ -<br>2 384,40 €<br><br>Folgejahre:<br>0 € - 2 384,40 €          |
| Postoperative Behandlung<br>(EBM 31717 oder 31716)   | 19,93 € - 27,81 €        | 1. Jahr:<br>7 – 12<br><br>Folgejahre:<br>0 – 12,0     | 1. Jahr:<br>139,51 € - 333,72 €<br><br>Folgejahre:<br>0 € - 333,72 €                |
| Optische<br>Kohärenztomographie<br>(EBM 06338 oder 06339)  | 48,21 €                  | patientenindividuell<br>unterschiedlich               | nicht<br>quantifizierbar  |
| Weitere<br>Kontrolluntersuchungen  | nicht<br>quantifizierbar | patientenindividuell<br>unterschiedlich               | nicht<br>quantifizierbar  |

## 2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet

eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

#### Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

## Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

## Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

## Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

## Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

### Erwachsene mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration (AMD)

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

#### Referenzen:

Fachinformation zu Brolucizumab (Beovu); Beovu 120 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, Beovu 120 mg/ml Injektionslösung; Stand: Juli 2023

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

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

### **4. Verfahrensablauf**

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

Am 18. Oktober 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Brolucizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 20. Oktober 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Brolucizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. Dezember 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Februar 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Februar 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 11. März 2024 statt.

Mit Schreiben vom 18. März 2024 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 12. April 2024 übermittelt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 23. April 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. Mai 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

| Sitzung                        | Datum                           | Beratungsgegenstand  |
|--------------------------------|---------------------------------|--|
| Unterausschuss<br>Arzneimittel | 23. Juni 2015                   | Bestimmung der zweckmäßigen<br>Vergleichstherapie.   |
| AG § 35a                       | 5. März 2024                    | Information über eingegangene Stellungnahmen,<br>Vorbereitung der mündlichen Anhörung.                       |
| Unterausschuss<br>Arzneimittel | 11. März 2024                   | Durchführung der mündlichen Anhörung.<br>Beauftragung des IQWiG mit ergänzender<br>Bewertung von Unterlagen. |
| AG § 35a                       | 19. März 2024<br>16. April 2024 | Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG,<br>Auswertung des Stellungnahmeverfahrens.                     |
| Unterausschuss<br>Arzneimittel | 23. April 2024                  | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage.   |
| Plenum                         | 2. Mai 2024                     | Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL.  |

Berlin, den 2. Mai 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



## 5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Brolucizumab (Neubewertung nach Fristablauf (Neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration))

Vom 2. Mai 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. Mai 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 21. März 2024 (BAnz AT 21.05.2024 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

### **I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:**

1. Die Angaben zu Brolucizumab in der Fassung des Beschlusses vom 3. September 2020 (BAnz AT 01.10.2020 B6) werden aufgehoben.
2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Brolucizumab wie folgt ergänzt:

## **Brolucizumab**

Beschluss vom: 2. Mai 2024

In Kraft getreten am: 2. Mai 2024

BAnz AT 06.06.2024 B3

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 13. Februar 2020):**

Beovu wird angewendet bei Erwachsenen zur:

- Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD)
- Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ).

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 2. Mai 2024):**

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

## **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Erwachsene mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration (AMD)

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Aflibercept oder Faricimab oder Ranibizumab

### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Brolucizumab gegenüber Aflibercept:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

## **Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>5</sup>**

Erwachsene mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration (AMD)

---

<sup>5</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-101) und dem Addendum (A24-31), sofern nicht anders indiziert.

## Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

| Endpunktkategorie  | Effektrichtung/<br>Verzerrungspotential | Zusammenfassung   |
|--|---|---|
| Mortalität   | ↔                                       | Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.  |
| Morbidität   | ↔                                       | Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.  |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität   | ↔                                       | Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.  |
| Nebenwirkungen   | ↓                                       | Nachteil im Endpunkt Abbruch wegen UEs. Im Detail Nachteil im Endpunkt intraokulare Entzündungen. |
| Erläuterungen:<br>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit<br>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit<br>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit<br>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit<br>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied<br>∅: Es liegen keine Daten vor.<br>n. b.: nicht bewertbar |   |   |

Studie TALON: RCT, Brolucizumab vs. Aflibercept (zu Woche 32)

### Mortalität

| Endpunkt          | Brolucizumab |   | Aflibercept |   | Brolucizumab vs. Aflibercept            |
|-------------------|--------------|---|-------------|---|---|
|                   | N            | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N           | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | RR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>        |
| Gesamt-mortalität | 366          | 4 <sup>b</sup> (1,1)                          | 368         | 0   | 9,05 [0,49; 167,47]; 0,045 <sup>c</sup> |

## Morbidität

| Endpunkt  | Brolucizumab          |   | Aflibercept |   | Brolucizumab vs. Aflibercept     |
|---|-----------------------|---|-------------|---|----------------------------------|
|   | N                     | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N           | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | RR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup> |
| <b>Bestkorrigierte Sehschärfe</b>   |                       |   |             |   |                                  |
| Verbesserung um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben <sup>d</sup>                       | 366                   | 144 (39,3)                                    | 368         | 131 (35,6)                                    | 1,11 [0,92; 1,33]; 0,295         |
| Verschlechterung um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben <sup>d</sup>                   | 366                   | 22 (6,0)                                      | 368         | 26 (7,1)                                      | 0,85 [0,49; 1,47]; 0,564         |
| Verbesserung um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben <sup>d</sup>                       | 366                   | 88 (24,0)                                     | 368         | 92 (25,0)                                     | 0,96 [0,75; 1,24]; 0,763         |
| Verschlechterung um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben <sup>d</sup>                   | 366                   | 16 (4,4)                                      | 368         | 18 (4,9)                                      | 0,89 [0,46; 1,73]; 0,738         |
| <b>NEI VFQ-25<sup>e</sup></b>   |                       |   |             |   |                                  |
| Subskala Allgemeiner Gesundheitszustand, Verbesserung um $\geq 15$ Punkte     | 266                   | 47 (17,7)                                     | 250         | 61 (24,4)                                     | 0,72 [0,52; 1,02]; 0,062         |
| Subskala Allgemeiner Gesundheitszustand, Verschlechterung um $\geq 15$ Punkte | keine Daten vorhanden |   |             |   |                                  |

| Endpunkt                                | Brolucizumab     |                             |   | Aflibercept      |                             |   | Brolucizumab vs. Aflibercept      |
|---|------------------|-----------------------------|---|------------------|-----------------------------|---|-----------------------------------|
|   | N <sup>f,g</sup> | Werte Studienbeginn MW (SD) | Änderung zu Woche 32 MW <sup>h</sup> (SD) | N <sup>f,g</sup> | Werte Studienbeginn MW (SD) | Änderung zu Woche 32 MW <sup>h</sup> (SD) | MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>h</sup> |
| <b>NEI VFQ-25<sup>e</sup></b>           |                  |                             |   |                  |                             |   |                                   |
| Subskala Allgemeiner Gesundheitszustand | k.A.             |                             |   |                  |                             |   |                                   |

## Lebensqualität

| Endpunkt                 | Brolucizumab     |                             |   | Aflibercept      |                             |   | Brolucizumab vs. Aflibercept       |
|--------------------------|------------------|-----------------------------|---|------------------|-----------------------------|---|------------------------------------|
|                          | N <sup>f,g</sup> | Werte Studienbeginn MW (SD) | Änderung zu Woche 32 MW <sup>h</sup> (SD) | N <sup>f,g</sup> | Werte Studienbeginn MW (SD) | Änderung zu Woche 32 MW <sup>h</sup> (SD) | MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>h</sup>  |
| NEI VFQ-25 <sup>e</sup>  |                  |                             |   |                  |                             |   |                                    |
| Summenscore <sup>i</sup> | 278              | k.A.                        | 4,09                                      | 261              | k.A.                        | 3,72                                      | <b>§ 1</b> 0,37 [-0,2; 0,9]; 0,193 |

## Nebenwirkungen

| Endpunkt  | Brolucizumab |   | Aflibercept |   | Brolucizumab vs. Aflibercept             |
|---|--------------|---|-------------|---|--|
|   | N            | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N           | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | RR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>         |
| UEs <sup>l</sup> ( <i>ergänzend dargestellt</i> )       | 366          | 200 (54,6)                                    | 368         | 200 (54,3)                                    | -  |
| SUEs  | 366          | 39 (10,7)                                     | 368         | 31 (8,4)                                      | 1,26 [0,81; 1,98]; 0,305                 |
| Abbruch wegen UEs                                       | 366          | 18 (4,9)                                      | 368         | 3 (0,8)                                       | 6,03 [1,79; 20,31]; 0,004                |
| intraokulare Entzündungen <sup>k,l</sup>                | 366          | 20 (5,5)                                      | 368         | 4 (1,1)                                       | 5,03 [1,74; 14,56]; < 0,001 <sup>c</sup> |
| schwerwiegende intraokulare Entzündungen <sup>l,m</sup> | 366          | 8 (2,2)                                       | 368         | 2 (0,5)                                       | 4,02 [0,86; 18,81]; 0,057 <sup>c</sup>   |

- Wald Test
- 2 Patientinnen und Patienten starben an Herzerkrankungen (Herzstillstand und akuter Myokardinfarkt) und 2 in Zusammenhang mit COVID-19.
- Eigene Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode).
- Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme bzw. Abnahme der bestkorrigierten Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben bzw.  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben im Vergleich zum Studienbeginn zu Woche 32 bei einer Skalenspannweite von 0 bis 100.
- Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik / gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100).
- Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
- Diskrepanz zwischen Angaben des nachgereichten Anhangs und Modul 5. Die dargestellten Daten stammen aus Modul 5.
- Paarweises ANCOVA-Modell mit der Behandlung als festem Effektfaktor und dem entsprechenden Ausgangswert des Endpunkts als Kovariate.

- i. Folgende Subskalen wurden erfasst: Allgemeine Sehkraft, Augenschmerzen, Nahsicht, Fernsicht, Soziale Funktionsfähigkeit, Psychisches Befinden, Ausübung sozialer Rollen, Abhängigkeit von Anderen, Probleme mit Autofahren, Probleme mit Farbsehen, Peripheres Sehen. Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.
- j. Enthält Ereignisse der Grunderkrankung; in der vorliegenden Datensituation sind die Auswertungen jedoch verwertbar, da davon ausgegangen wird, dass die in die jeweilige Auswertung eingehenden erkrankungsbezogenen Ereignisse keine relevanten Auswirkungen auf die Studienergebnisse haben.
- k. Inklusive Endophthalmitis und retinaler Gefäßverschluss; operationalisiert als okulare UESI.
- l. Bezieht sich auf das Studienauge.
- m. Inklusive Endophthalmitis und retinaler Gefäßverschluss; operationalisiert als okulare SUEs.

Verwendete Abkürzungen:

ANCOVA = Analysis of Covariance; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; k.A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; MD = Mittelwertdifferenz; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; NEI VFQ-25 = National Eye Institute Function Questionnaire-25; RR = relatives Risiko; SD = Standardabweichung; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; UESI = unerwünschtes Ereignis von spezifischem Interesse; vs. = versus

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

### Erwachsene mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration (AMD)

ca. 85 200 – 681 400 Patientinnen und Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Beovu (Wirkstoff: Brolucizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. März 2024):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/beovu-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/beovu-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Brolucizumab darf nur durch in der Therapie der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen.

Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Informationen und Warnhinweise zur infektiösen Endophthalmitis und zu intraokularen Entzündungen.

Wenn die visuellen und morphologischen Parameter darauf hindeuten, dass die Patientin bzw. der Patient von einer weiteren Behandlung nicht profitiert, sollte die Behandlung mit Beovu abgebrochen werden.

Zu Brolocizumab liegt ein Rote-Hand-Brief vom November 2021 zur Verringerung des bekannten Risikos einer intraokularen Entzündung einschließlich retinaler Vaskulitis und/oder retinalem Gefäßverschluss vor.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

##### Erwachsene mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration (AMD)

| Bezeichnung der Therapie             | Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient |
|--------------------------------------|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel:         |  |
| <b>Brolocizumab</b>                  | 1. Jahr: 4 644,80 € - 7 431,68 €             |
|                                      | Folgejahre: 3 994,53 € - 6 038,24 €          |
| Intravitreale Injektion              | 1. Jahr: 464,25 € - 1 589,60 €               |
|                                      | Folgejahre: 399,26 € - 1 291,55 €            |
| Postoperative Behandlung             | 1. Jahr: 99,65 € - 222,48 €                  |
|                                      | Folgejahre: 85,70 € - 180,77 €               |
| Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen | nicht quantifizierbar <sup>6</sup>           |
| Gesamt                               | 1. Jahr: 5 208,70 € - 9 243,76 €             |
|                                      | Folgejahre: 4 479,48 € - 7 510,56 €          |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie:      |  |
| <b>Aflibercept</b>                   | 1. Jahr: 6 223,08 € - 7 260,26 €             |
|                                      | Folgejahre: 0 € - 6 223,08 €                 |
| Intravitreale Injektion              | 1. Jahr: 557,10 € - 1 390,90 €               |
|                                      | Folgejahre: 0 € - 1 192,20 €                 |
| Postoperative Behandlung             | 1. Jahr: 119,58 € - 194,67 €                 |
|                                      | Folgejahre: 0 € - 166,86 €                   |
| Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen | nicht quantifizierbar <sup>6</sup>           |
| Gesamt                               | 1. Jahr: 6 899,76 € - 8 845,83 €             |

<sup>6</sup> Aufgrund der patientenindividuellen Festlegung der Art und Häufigkeit der Kontrolluntersuchungen durch die behandelnde Ärztin bzw. den behandelnden Arzt können die entstehenden Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, wie weitere Kontrolluntersuchungen oder z.B. die optische Kohärenztomographie, nicht quantifiziert werden.

| Bezeichnung der Therapie             | Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient |
|--------------------------------------|--|
|                                      | Folgejahre: 0 € - 7 582,14 €                 |
| <b>Faricimab</b>                     | 1. Jahr: 5 788,62 € - 8 682,93 €             |
|                                      | Folgejahre: 3 183,74 € - 6 271,01 €          |
| Intravitreale Injektion              | 1. Jahr: 557,10 € - 1 788,30 €               |
|                                      | Folgejahre: 306,41 € - 1 291,55 €            |
| Postoperative Behandlung             | 1. Jahr: 119,58 € - 250,29 €                 |
|                                      | Folgejahre: 65,77 € - 180,77 €               |
| Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen | nicht quantifizierbar <sup>6</sup>           |
| Gesamt                               | 1. Jahr: 6 465,30 € - 10 721,52 €            |
|                                      | Folgejahre: 3 555,92 € - 7 743,32 €          |
| <b>Ranibizumab</b>                   | 1. Jahr: 6 753,39 € - 11 577,24 €            |
|                                      | Folgejahre: 0 € - 11 577,24 €                |
| Intravitreale Injektion              | 1. Jahr: 649,95 € - 2 384,40 €               |
|                                      | Folgejahre: 0 € - 2 384,40 €                 |
| Postoperative Behandlung             | 1. Jahr: 139,51 € - 333,72 €                 |
|                                      | Folgejahre: 0 € - 333,72 €                   |
| Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen | nicht quantifizierbar <sup>6</sup>           |
| Gesamt                               | 1. Jahr: 7 542,85 € - 14 295,36 €            |
|                                      | Folgejahre: 0 € - 14 295,36 €                |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2024)

##### **5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

###### Erwachsene mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration (AMD)

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 2. Mai 2024 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 2. Mai 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende  
  
Prof. Hecken

## 6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 06.06.2024 B3

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 18. Oktober 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Brolocizumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Februar 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 12. April 2024 übermittelt.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

#### **2.2 Nutzenbewertung**

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

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

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

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

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

##### **2.2.4 Therapiekosten**

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

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

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

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

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

## 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brolucizumab (Neubewertung nach Fristablauf: Neovaskuläre altersabhängige Makuladeger



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brolucizumab (Neubewertung nach Fristablauf: Neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration)

#### Steckbrief

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

#### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.11.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.02.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.02.2024
- **Beschlussfassung:** Anfang Mai 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-11-01-D-984)

#### Modul 1

(PDF 341,02 kB)

#### Modul 2

(PDF 469,43 kB)

#### Modul 3A

(PDF 1,07 MB)

#### Modul 4A

(PDF 878,74 kB)

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,68 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Brolucizumab (Beovu)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1005/>

01.02.2024 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brolicizumab (Neubewertung nach Fristablauf: Neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration Beovu wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD)).

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

**Erwachsene mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration (AMD)**

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Brolicizumab:

- Aflibercept oder Ranibizumab

Stand der Information: September 2020

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.*

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.02.2024 veröffentlicht:

**Nutzenbewertung IQWiG**

(PDF 420,41 kB)

**Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren**

(PDF 131,34 kB)

## Stellungnahmen

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.02.2024
  - Mündliche Anhörung: 11.03.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 04.03.2024 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

### Stellungnahme abgeben

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

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

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

(Word 37,34 kB)

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 14of SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.02.2024** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Brolucizumab - 2023-11-01-D-984*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung am 11.03.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 04.03.2024 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Mai 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brolicizumab (Neubewertung nach Fristablauf: Neovaskuläre altersabhängige Makuladeger

## **Zugehörige Verfahren**

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 15.03.2020 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 01.05.2022 (Verfahren abgeschlossen)

**Letzte Änderungen** | als **RSS-Feed** (Tipps zur Nutzung)

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 11. März 2024 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

#### Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

| Organisation  | Eingangsdatum |
|---|---------------|
| Novartis Pharma GmbH  | 21.02.2024    |
| Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG   | 16.02.2024    |
| Roche Pharma AG   | 22.02.2024    |
| Bayer Vital GmbH  | 23.02.2024    |
| Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)-Mitglied der AWMF, Berufsverband der Augenärzte (BVA), Retinologische Gesellschaft (RG) | 22.02.2024    |
| vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.   | 22.02.2024    |

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

| Organisation, Name  | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 |
|---|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Novartis Pharma GmbH  |         |         |         |         |         |         |
| Fr. Dr. Marx  | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    |
| Fr. Ohler   | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    |
| Hr. Dr. Wasmuth   | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Ja      |
| Hr. Dr. Junkes  | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    |
| Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG   |         |         |         |         |         |         |
| Fr. Zalesiak  | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    |
| Roche Pharma AG   |         |         |         |         |         |         |
| Fr. Weber   | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    |
| Hr. Häußler   | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Ja      |
| Bayer Vital GmbH  |         |         |         |         |         |         |
| Fr. Dr. von Haslingen   | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Ja      |
| Hr. Dr. Dr. Dintsios  | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    |
| Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)-Mitglied der AWMF, Berufsverband der Augenärzte (BVA), Retinologische Gesellschaft (RG) |         |         |         |         |         |         |
| Hr. Prof. Feltgen   | Nein    | Ja      | Ja      | Ja      | Nein    | Nein    |
| Hr. Prof. Dr. Ziemssen  | Nein    | Ja      | Ja      | Ja      | Nein    | Nein    |
| vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.   |         |         |         |         |         |         |
| Hr. Dr. Rasch   | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    |

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

### 5.1 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

|                   |                      |
|-------------------|----------------------|
| Datum             | 21.02.2024           |
| Stellungnahme zu  | Brolucizumab/Beovu®  |
| Stellungnahme von | Novartis Pharma GmbH |

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

Die Novartis Pharma GmbH (im Folgenden Novartis) hat am 18. Oktober 2023 ein Dossier zur Nutzenbewertung von Brolucizumab für die oben genannte Indikation eingereicht. Hierbei handelt es sich um eine Neubewertung nach Fristablauf.

Am 01. November 2023 hat das Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V begonnen. Am 01. Februar 2024 hat das IQWiG die Nutzenbewertung zum Projekt A23-101 als Bericht Nr. 1695 veröffentlicht.

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

1. Gründe für die Nichteignung der Studie TALON bei der Nutzenbewertung – die Anwendung von Brolucizumab in der Studie wich in drei Dosierungsvorgaben von der Fachinformation ab:
  - a. Aufdosierung Brolucizumab: Von mittlerweile zwei Varianten der **Aufdosierung** von **Brolucizumab** gemäß Fachinformation war in der Studie TALON nur eine möglich.
  - b. Erhaltungsphase Brolucizumab: Patienten aus dem **Brolucizumab**-Arm wurden nicht entsprechend der Fachinformation behandelt, da bis zum Zeitpunkt der dringenden Sicherheitsmaßnahme eine Behandlung in der **Erhaltungsphase** in einem 4-wöchigen Intervall in der Studie erlaubt war.
  - c. Erhaltungsphase Aflibercept: Patienten aus dem **Aflibercept**-Arm wurden nicht entsprechend der Fachinformation behandelt, da ab dem Zeitpunkt der dringenden Sicherheitsmaßnahme eine Behandlung in der **Erhaltungsphase** in einem 4-wöchigen Intervall in der Studie nicht mehr erlaubt war.
2. Maximale Anzahl an Injektionen im ersten Behandlungsjahr unter Aflibercept.

### Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------|---|
|                      |   |
|                      |   |
|                      |   |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|---|---|
| I.11            | <p><b>Anmerkung: Gründe für die Nichteignung der Studie TALON bei der Nutzenbewertung</b></p> <p>Das IQWiG merkt an, dass nicht davon auszugehen sei, dass der Anteil an Patienten im Brolucizumab- sowie Aflibercept-Arm, die bis Woche 32 nicht fachinformationskonform behandelt wurden, einen Ausschluss der Studie TALON rechtfertige und dass der Ausschluss der Studie TALON unter den von Novartis vorgenommen Annahmen nicht sachgerecht sei.</p> <p>Aus Sicht von Novartis ist die Studie TALON hingegen für die Nutzenbewertung nicht geeignet und ihr Ausschluss daher sachgerecht. Dies ist dadurch begründbar, dass in 3-facher Hinsicht die Behandlungsvorgaben in der Studie von den Vorgaben der Fachinformationen abweichen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) <b>Aufdosierung Brolucizumab: Von mittlerweile zwei Varianten der Aufdosierung von Brolucizumab gemäß Fachinformation war in der Studie TALON nur eine möglich.</b></li> <li>b) <b>Erhaltungsphase Brolucizumab: Patienten aus dem Brolucizumab-Arm wurden nicht entsprechend der Fachinformation behandelt, da bis zum Zeitpunkt der</b></li> </ul> | <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer die Daten der doppelblinden, randomisierten aktiv-kontrollierten Studie TALON (CRTH258A2303) vor.</p> <p>Die RCT TALON, welche Brolucizumab mit Aflibercept bei Erwachsenen (≥ 50 Jahre) mit neovaskulärer (feuchter), altersabhängiger Makuladegeneration, die noch keine gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichtete Therapie erhalten haben, über eine Behandlungsdauer von 64 Wochen vergleicht, wurde am 09.09.2022 abgeschlossen. Insgesamt wurden 734 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, welche randomisiert einer 64-wöchigen Behandlung mit entweder 6 mg Brolucizumab (N= 366) oder 2 mg Aflibercept (N= 368) zugeteilt wurden.</p> <p>Die Therapieinitiierung mit Brolucizumab und Aflibercept erfolgte mit 3 aufeinanderfolgenden Injektionen im Abstand von 4 Wochen. In einer nach Studienbeginn erfolgten Änderung der Fachinformation von Brolucizumab wurde ein zusätzliches, alternatives Behandlungsschema für die Aufdosierung eingeführt, welches in der Studie TALON demnach nicht möglich war. Nach der Initiierung folgte für beide Wirkstoffe eine weitere Injektion nach 8</p> |

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|--|---|
|                 | <p><b>dringenden Sicherheitsmaßnahme eine Behandlung in der Erhaltungsphase in einem 4-wöchigen Intervall in der Studie erlaubt war.</b></p> <p><b>c) Erhaltungsphase Aflibercept: Patienten aus dem Aflibercept-Arm wurden nicht entsprechend der Fachinformation behandelt, da ab dem Zeitpunkt der dringenden Sicherheitsmaßnahme eine Behandlung in der Erhaltungsphase in einem 4-wöchigen Intervall in der Studie nicht mehr erlaubt war.</b></p> <p>Im Folgenden werden diese drei Ausschlussgründe genauer erläutert.</p> <p><b>a) Aufdosierung Brolucizumab: Von mittlerweile zwei Varianten der Aufdosierung von Brolucizumab gemäß Fachinformation war in der Studie TALON nur eine möglich.</b></p> <p>Das IQWiG geht in der aktuellen Nutzenbewertung ausschließlich auf die fachinformationskonforme Umsetzung der Dosierungsintervalle von Aflibercept und Brolucizumab in der <b>Erhaltungsphase</b> ein. Novartis hingegen führt als weiteren Grund für die Nichteignung der Studie TALON die Abweichung der Studie von der Fachinformation</p> | <p>Wochen mit anschließender sogenannter Treat-to-Control-Behandlung ab Woche 16. Die Treat-to-Control-Behandlungsphase erlaubte eine patientenindividuelle Anpassung der Behandlungsintervalle abhängig von der Krankheitsaktivität.</p> <p>Gemäß der ersten Version des Studienprotokolls durfte das minimale Dosierungsintervall von Brolucizumab und Aflibercept in der Erhaltungsphase 4 Wochen betragen. Aufgrund einer Sicherheitsmaßnahme wurden das Studienprotokoll der Studie TALON und die Fachinformation von Brolucizumab dahingehend geändert, dass das minimale Dosierungsintervall in der Erhaltungsphase mindestens 8 Wochen betragen muss.</p> <p>Die Änderung des Studienprotokolls der Studie TALON betraf beide Behandlungsarme, obwohl Aflibercept gemäß aktueller Fachinformation weiterhin in einem 4-wöchigen Dosierungsintervall in der Erhaltungsphase verabreicht werden darf.</p> <p><b>Zur fachinformationskonformen Anwendung von Aflibercept:</b></p> <p>Auf Grund der Protokolländerung mussten laut Studienbericht zu Woche 64 22,5 % bzw. zu Woche 32 17,9 % der Patientinnen und Patienten im Aflibercept-Arm die Studienbehandlung abbrechen,</p> |

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>zu Brolucizumab hinsichtlich der <b>Aufdosierung</b> an (1) (Seite 32 in Modul 4 des eingereichten Dossiers):</p> <p><i>„Inzwischen wurde die Fachinformation von Brolucizumab ein weiteres Mal geändert. Mit dieser Änderung wird eine zusätzliche Posologie für den Therapiebeginn mit Brolucizumab eingeführt, d.h. in der Aufbauphase können nun alternativ zwei Dosen 6 mg Brolucizumab im Abstand von sechs Wochen verabreicht werden. Diese Behandlungsalternative für den Therapiebeginn ist in der TALON-Studie nicht abgebildet.</i></p> <p><i>Aus Sicht des pU ist die Evidenz der TALON-Studie daher nicht für die Nutzenbewertung von Brolucizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet der nAMD relevant, weil die in der Studie möglichen Dosierungsintervalle und Behandlungsschemata nicht denen der aktuell gültigen Fachinformation entsprechen.“</i></p> <p>In der TALON-Studie wurde die Behandlung bei allen Patienten im Brolucizumab-Arm mit 3 Injektionen im Abstand von 4 Wochen initiiert (Aufdosierung). In der aktuellen Fachinformation besteht jedoch zwischenzeitlich eine alternative Option für die Aufdosierung mit 2 Injektionen im Abstand von 6 Wochen (2). Aus Sicht von</p> | <p>obwohl sie nach der aktuellen Fachinformation von Aflibercept mit einem 4 wöchigen Dosierungsintervall in der Erhaltungsphase hätten weiter behandelt werden können. Im Umkehrschluss wird davon ausgegangen, dass die in der Studie verbleibenden Patientinnen und Patienten mit ihrem jeweiligen Dosierungsintervall (<math>\geq 8</math> Wochen) adäquat behandelt wurden. Da zu Woche 64 somit weniger als 80 % der Patientinnen und Patienten im Aflibercept-Arm fachinformationskonform behandelt wurden, werden für die vorliegende Bewertung nicht die Daten zu Woche 64, sondern stattdessen die Daten zu Woche 32 zugrunde gelegt.</p> <p><b>Zur fachinformationskonformen Anwendung von Brolucizumab:</b></p> <p>Im Brolucizumab-Arm ist davon auszugehen, dass bis Woche 32 insgesamt 22 % der Patientinnen und Patienten mindestens einmal mit einem nicht fachinformationskonformen Dosierungsintervall von <math>&lt; 8</math> Wochen behandelt wurden. Aus den nach der mündlichen Anhörung nachgereichten Daten des pharmazeutischen Unternehmers geht hervor, dass insgesamt 11 % der Patientinnen und Patienten im Brolucizumab-Arm nur einmalig mit einem Dosierungsintervall von weniger als 8 Wochen behandelt wurden. Hiervon sind auch Abweichungen um lediglich wenige Tage vom fachinformationskonformen Dosierungsintervall umfasst, auch</p> |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|--|--|
|                 | <p>Novartis ist nicht auszuschließen, dass potenziell alle Patienten der TALON-Studie aus dem Brolucizumab-Arm für diese alternative Aufdosierung in Frage gekommen wären und daher patientenindividuell mit weniger Injektionen hätten behandelt werden können. Dieser Aspekt wurde in der Nutzenbewertung durch das IQWiG nicht berücksichtigt. Aus Sicht von Novartis ist diese Abweichung von der Fachinformation ein ausreichender Grund, weshalb die TALON-Studie nicht für die Nutzenbewertung geeignet ist.</p> <p><b>b) Erhaltungsphase Brolucizumab: Patienten aus dem Brolucizumab-Arm wurden nicht entsprechend der Fachinformation behandelt, da bis zum Zeitpunkt der dringenden Sicherheitsmaßnahme eine Behandlung in der Erhaltungsphase in einem 4-wöchigen Intervall in der Studie erlaubt war.</b></p> <p>Im Jahr 2020 war die Studie TALON aufgrund des Studiendesigns potenziell noch für die Nutzenbewertung relevant. Wie das IQWiG auch in der aktuellen Nutzenbewertung festgehalten hat, wurde die Studie TALON sowie die Fachinformation von Brolucizumab jedoch aufgrund einer dringenden Sicherheitsmaßnahme zu Brolucizumab</p> | <p>wenn aus den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers nicht ableitbar ist, wie viele Patientinnen und Patienten dies betrifft.</p> <p>Bezüglich der fehlenden Berücksichtigung der alternativen Aufdosierung im Rahmen der Studie TALON geht der G-BA in Abwesenheit konkreter Kriterien, nach denen eine der beiden möglichen Aufdosierungen für die zu behandelnden Patientinnen und Patienten zu bevorzugen bzw. patientenindividuell auszuwählen ist, von einer Gleichwertigkeit beider Aufdosierungsschemata aus. Vor diesem Hintergrund stellt das Angebot einer der beiden alternativen Aufdosierungen einen sachgerechten und fachinformationskonformen Einsatz dar.</p> <p>Insgesamt wird eine einmalige Unterschreitung eines Dosierungsintervalls von 8 Wochen in der Erhaltungsphase und insbesondere Abweichungen von nur wenigen Tagen als hinreichende Annäherung an eine fachinformationskonforme Anwendung von Brolucizumab angesehen, sodass die Ergebnisse der Studie TALON zu Woche 32 für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden. Aufgrund des Anteils an Patientinnen und Patienten mit nicht fachinformationskonformem Dosierungsintervall sind die Ergebnisse der Studie TALON jedoch mit</p> |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|---|--|
|                 | <p>angepasst. Ein 4-wöchiges Intervall zwischen den Injektionen in der <b>Erhaltungsphase</b> war nach der Anpassung in der Studie für beide Arme und auch gemäß aktualisierter Fachinformation von Brolocizumab nicht mehr erlaubt. Der minimale Abstand zwischen 2 Injektionen in der Erhaltungsphase musste nach dieser Änderung in beiden Behandlungsarmen mindestens 8 Wochen betragen. Alle Patienten, die zum Zeitpunkt der Studienanpassung in einem 4-wöchigen Intervall behandelt wurden, mussten die Behandlung abbrechen. Zusätzlich mussten alle Patienten, die in einem 8-wöchigen Intervall behandelt wurden und im Verlauf aufgrund erhöhter Krankheitsaktivität ein 4-wöchiges Intervall benötigt hätten, ebenfalls die Studienbehandlung abbrechen. Die Bewertung der Krankheitsaktivität und ob ein Patient auf einem 8-wöchigen Intervall weiterbehandelt wurde oder abbrechen musste, lag im Ermessen des Studienarztes.</p> <p>Zum Zeitpunkt der Protokolländerung war die Studie bereits vollständig rekrutiert. Folglich waren theoretisch alle Patienten in der Studie von dieser Änderung der Dosierungsintervalle betroffen und nicht nur diejenigen Patienten, die tatsächlich die Studienbehandlung aufgrund der dringenden Sicherheitsmaßnahme abbrechen mussten. Gemäß initialem</p> | <p>Unsicherheiten behaftet, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.</p> |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>Studienprotokoll war ein 4-wöchiges Intervall für alle Patienten möglich, falls sie es aufgrund ihrer Krankheitsaktivität benötigten. Erst nachdem die Studie bereits gestartet worden war, wurde dieses Kriterium geändert und es stellt somit ein <i>Post-Baseline</i>-Kriterium dar. Dies ist aus Sicht von Novartis – neben dem unter a) dargelegten Punkt – ein weiterer ausreichender Grund, weshalb die Studie TALON die Fachinformation für alle eingeschlossenen Brolucizumab-Patienten nicht korrekt abbildet und somit nicht für die Nutzenbewertung geeignet ist.</p> <p>Zur Abschätzung des Anteils an Patienten, die nicht fachinformationskonform behandelt wurden, zieht das IQWiG Zahlen aus dem Studienbericht (Studienabbruch per „Sponsor Request“) heran, da exakte Angaben zu den angewendeten Dosierungsschemata in der Erhaltungsphase in Modul 5 nicht zur Verfügung standen. Diesen Umstand greift das IQWiG in der Zusammenfassung der Nutzenbewertung auf Seite I.12 auf und merkt an, dass zur Quantifizierung der nicht fachinformationskonform behandelten Patienten Daten benötigt würden, wie viele Patienten im Brolucizumab-Arm tatsächlich ein Dosierungsintervall in der Erhaltungsphase von unter 8 Wochen erhielten.</p> |   |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>Theoretisch waren alle Patienten von dieser Änderung betroffen; Novartis möchte dennoch die Anregung des IQWiG gerne aufgreifen und die entsprechenden Zahlen aus der Studie hiermit nachliefern: Tatsächlich wurden bis Woche 64 126 Patienten (34,4 %) aus dem Brolucizumab-Arm in der Erhaltungsphase mindestens einmal in einem Intervall von unter 8 Wochen behandelt. Bis Woche 32 wurden 80 Patienten (21,9 %) aus dem Brolucizumab-Arm in der Erhaltungsphase mindestens einmal in einem Intervall von unter 8 Wochen behandelt. Die Aufdosierung mit 3 Injektionen alle 4 Wochen wurde dabei nicht berücksichtigt, da hier gemäß Fachinformation von Brolucizumab 4-wöchige Intervalle erlaubt sind.</p> <p><b>c) Erhaltungsphase Aflibercept: Patienten aus dem Aflibercept-Arm wurden nicht entsprechend der Fachinformation behandelt, da ab dem Zeitpunkt der dringenden Sicherheitsmaßnahme eine Behandlung in der Erhaltungsphase in einem 4-wöchigen Intervall in der Studie nicht mehr erlaubt war.</b></p> <p>Wie bereits unter Punkt b) dargelegt wurde, war nach der Anpassung der Studie TALON aufgrund einer dringenden</p> |   |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>Sicherheitsmaßnahme in beiden Behandlungsarmen ein 4-wöchiges Intervall zwischen den Injektionen in der Erhaltungsphase nicht mehr erlaubt. Das IQWiG weist in der aktuellen Nutzenbewertung darauf hin, dass die Fachinformation von Aflibercept ein „Treat and Extend“ Dosierungsschema mit Verlängerung oder Verkürzung der Injektionsintervalle in 2- oder 4-wöchigen Schritten erlaubt, je nach funktionellem oder morphologischem Befund mit der Einschränkung, dass Behandlungsintervalle von weniger als 4 Wochen zwischen den Injektionen nicht untersucht wurden (3).</p> <p>Somit waren nach Änderung des Studienprotokolls der TALON-Studie nicht mehr alle fachinformationskonformen Dosierungsschemata während der Erhaltungsphase für die Therapie mit Aflibercept in der Studie abgebildet. Patienten im Aflibercept-Arm durften nun gemäß Studienprotokoll nicht mehr mit einem 4-wöchigen Intervall zwischen den Injektionen behandelt werden, selbst wenn sie es aufgrund individueller Behandlungsbedürfnisse benötigt hätten, obwohl die Fachinformation ein 4-Wochen-Intervall erlaubt.</p> <p>Auch von dieser nachträglichen Änderung in der Studie waren potenziell alle Patienten, die nach der dringenden</p> |   |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>Sicherheitsmaßnahme noch in der Studie TALON behandelt wurden, betroffen.</p> <p>Betrachtet man die nachträglich ausgewerteten Zahlen, wurden nach der dringenden Sicherheitsmaßnahme tatsächlich 121 Patienten (32,9 %) im Aflibercept-Arm in der Erhaltungsphase bis einschließlich Woche 64 mindestens einmal in einem 8-wöchigen Intervall behandelt. Bis Woche 32 wurden 80 Patienten (21,7 %) im Aflibercept mindestens einmal in einem 8-wöchigen Intervall behandelt. Diese Patienten hätten womöglich ein 4-wöchiges Intervall benötigt.</p> <p><b>Aus den drei genannten Gründen (a – c) ist die TALON-Studie nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Dies deckt sich auch mit anderen Verfahren im Anwendungsgebiet:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Faricimab (nAMD; Vorgangsnummer 2022-10-15-D-886): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ IQWiG-Bericht: <i>„Durch die fehlende Berücksichtigung einer in der Fachinformation vorgesehenen individuellen Therapieanpassung im Vergleichsarm ist ein relevanter Einfluss auf das Behandlungsergebnis möglich. Die Studien TENAYA und LUCERNE eignen sich somit nicht für die Nutzenbewertung.“ (4)</i></li> </ul> </li> </ul> |   |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Tragende Gründe G-BA: <i>„Da in beiden Studien die Flexibilisierung, welche gemäß Fachinformation für Aflibercept möglich ist, nicht vorgesehen war, werden aufgrund der resultierenden Ungleichheit zwischen den Behandlungsarmen in Übereinstimmung mit dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier beide Studien nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt.“</i> (5)</li> <li>● Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Aflibercept (nAMD; Vorgangsnummer 2012-12-15-D-052): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ IQWiG-Bericht: <i>„Aus den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung wurde keine relevante Studie identifiziert. In den Zulassungsstudien von Aflibercept wurde zwar ein Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Ranibizumab vorgenommen, Ranibizumab wurde aber nicht gemäß Zulassungsstatus eingesetzt [...]. Gemäß Zulassung wird die Behandlung mit Ranibizumab monatlich durchgeführt und so lange fortgesetzt, bis der maximale Visus erreicht ist.“</i></li> <li>○ Tragende Gründe G-BA: <i>„Im Dossier sind keine direkt vergleichenden Studien mit Aflibercept versus der</i></li> </ul> </li> </ul> |   |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | <p><i>zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Zulassung eingeschlossen. In den im Dossier dargestellten RCTs (VIEW 1 und VIEW 2) wurde Ranibizumab nicht gemäß aktuellem Zulassungsstatus eingesetzt, sondern monatlich, unabhängig davon, ob der Visus bei 3 aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil war und laut Zulassung die Medikation ausgesetzt werden muss.“ (6)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brolucizumab (nAMD; Vorgangsnummer 2020-03-15-D-514): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ IQWiG-Bericht: <i>„Der pU identifiziert in seiner Informationsbeschaffung für die vorliegende Fragestellung keine relevanten Daten. [...] Das Vorgehen des pU ist sachgerecht. Dies wird im Folgenden erläutert. [...] In den Studien OSPREY (C-12-006), HAWK (RTH258-C001) und HARRIER (RTH258-C002) wurde Aflibercept abweichend von der Fachinformation nach Initiierung mit 3 monatlichen Injektionen fix alle 8 Wochen appliziert. Die von der Fachinformation vorgesehene individuelle Anpassung des Behandlungsintervalls basierend auf funktionellem und / oder morphologischem Befund wurde in diesen Studien nicht berücksichtigt. (7)</i></li> </ul> </li> </ul> |   |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
|                 | <ul style="list-style-type: none"><li>○ Tragende Gründe G-BA: „[...] In den Studien OSPREY, HAWK und HARRIER wurde ein Vergleich von Brolucizumab gegenüber Aflibercept vorgenommen. Aflibercept wurde in diesen Studien nach einer Initiierungsphase, in der Aflibercept einmal monatlich für 3 Monate injiziert wurde, fix alle 8 Wochen appliziert. Die Fachinformation sieht hingegen eine individuelle Anpassung des Behandlungsintervalls basierend auf einem funktionellen und / oder morphologischen Befund vor. Somit wurde in keiner der identifizierten Studien die zweckmäßige Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation eingesetzt, so dass keine Daten vorliegen, aus denen der Zusatznutzen von Brolucizumab gegenüber Ranibizumab oder Aflibercept abgeleitet werden kann. Der Zusatznutzen ist demnach nicht belegt.“ (8)</li></ul> <p>Die Ausschlussgründe bei diesen Bewertungsverfahren können aus Sicht von Novartis auf die Situation der TALON-Studie übertragen werden.</p> |   |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|---|--|
|                 | <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die TALON-Studie ist für die vorliegende Nutzenbewertung von Brolucizumab nicht geeignet. Aufgrund der vorliegenden Abweichungen zwischen den in der Studie vorgesehenen Dosierungsschemata und den in den aktuellen Fachinformationen der beiden eingesetzten Präparate beschriebenen Dosierungsschemata ist der Ausschluss der Studie sachgerecht.</p>  |  |
| I.11            | <p><b>Anmerkung: Maximale Anzahl an Injektionen im ersten Behandlungsjahr unter Aflibercept</b></p> <p>Das IQWiG weist darauf hin, dass ein Teil der Patienten in der TALON-Studie aus dem Aflibercept-Arm aufgrund der Anpassung des Studienprotokolls die Studienbehandlung abbrechen mussten, obwohl sie nach der aktuellen Fachinformation von Aflibercept mit einem 4-wöchigen Dosierungsintervall in der Erhaltungsphase hätten weiter behandelt werden können. Entsprechend sind die Injektionszahlen zu korrigieren.</p> <p>Novartis ist für die Berechnung der Injektionszahlen in Abschnitt 3.3.1 in Modul 3 des Dossiers davon ausgegangen, dass</p> | <p>Die Behandlung mit Aflibercept wird mit drei aufeinanderfolgenden monatlichen Injektionen initiiert, gefolgt von einem Behandlungsintervall von zwei Monaten. Anschließend kann dieses Behandlungsintervall aufrechterhalten oder in einem „Treat &amp; Extend“-Dosierungsschema um 2 - 4 Wochen verlängert werden. Behandlungsintervalle von mehr als 4 Monaten wurden nicht untersucht. Für die Kostenberechnung ergibt sich hieraus keine Auswirkung, da eine Verlängerung des Dosierungsintervalls über 4 Monate hinaus gemäß Fachinformation dennoch möglich ist. Wenn sich der funktionelle und/oder morphologische Befund verschlechtert, sollte das Behandlungsintervall entsprechend verkürzt werden. Behandlungsintervalle von weniger als 4 Wochen</p> |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>Aflibercept in der Erhaltungsphase in einem mindestens 8-wöchigen Intervall verabreicht wird (9). Laut der oben beschriebenen Interpretation der Fachinformation von Aflibercept durch das IQWiG kann Aflibercept in der Erhaltungsphase in einem minimalen Intervall von 4 Wochen zwischen 2 Injektionen verabreicht werden. Demnach liegt die Obergrenze für Aflibercept im ersten Behandlungsjahr bei 12 Injektionen. Die Untergrenze bleibt unverändert bei 6 Injektionen.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die Anzahl an Behandlungen mit Aflibercept im ersten Behandlungsjahr beträgt 6 – 12 Injektionen pro Patient pro Jahr anstelle von 6 – 7 Injektionen pro Patient pro Jahr.</p> | <p>wurden nicht untersucht. Zur Berechnung der Obergrenze an Behandlungen wird das nach dem festen Initialschema erreichte 2-monatige Behandlungsintervall zugrunde gelegt.</p> |

## Literaturverzeichnis

1. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Brolucizumab (Beovu®) Modul 4 A Neovaskuläre (feuchte) altersabhängige Makuladegeneration (nAMD). Stand: 21.09.2023. 2023 [Zugriff am 08.02.2024]. Abrufbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7063/2023\\_09\\_21\\_Modul4A\\_Brolucizumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7063/2023_09_21_Modul4A_Brolucizumab.pdf).
2. Novartis Europharm Limited. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Beovu® 120 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze Beovu® 120 mg/ml Injektionslösung. Stand: Juli 2023. 2023.
3. Bayer AG. Fachinformation Eylea® 40 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: September 2023. 2023.
4. IQWiG. Faricimab (neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Projekt: A22-110 - Version: 1.0. Stand: 11.01.2023. IQWiG-Berichte – Nr. 1490. 2023 [Zugriff am 08.02.2024]. Abrufbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6163/2022-10-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Faricimab\\_D-886.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6163/2022-10-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Faricimab_D-886.pdf).
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Faricimab (Neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration) vom 6. April 2023. 2023 [Zugriff am 08.02.2024]. Abrufbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9416/2023-04-06\\_AM-RL-XII\\_Faricimab\\_D-886\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9416/2023-04-06_AM-RL-XII_Faricimab_D-886_TrG.pdf).
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Aflibercept vom 6. Juni 2013. 2013 [Zugriff am 08.02.2024]. Abrufbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2356/2013-06-06\\_AM-RL-XII\\_Aflibercept\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2356/2013-06-06_AM-RL-XII_Aflibercept_TrG.pdf).
7. IQWiG. Brolucizumab (neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 930. Auftrag: A20-23, Version: 1.1, Stand: 28.07.2020. 2020 [Zugriff am 08.02.2024]. Abrufbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3597/2020-03-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Brolucizumab\\_D-514.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3597/2020-03-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Brolucizumab_D-514.pdf).
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Brolucizumab (Neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration) vom 3. September 2020. 2020 [Zugriff am 08.02.2024]. Abrufbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6834/2020-09-03\\_AM-RL-XII\\_Brolucizumab\\_D-514\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6834/2020-09-03_AM-RL-XII_Brolucizumab_D-514_TrG.pdf).
9. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Brolucizumab (Beovu®) Modul 3 A Neovaskuläre (feuchte) altersabhängige Makuladegeneration (nAMD). Stand: 21.09.2023. 2023 [Zugriff am 08.02.2024]. Abrufbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7063/2023\\_09\\_21\\_Modul4A\\_Brolucizumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7063/2023_09_21_Modul4A_Brolucizumab.pdf).

## 5.2 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

|                   |  |
|-------------------|--|
| Datum             | 16. Februar 2024   |
| Stellungnahme zu  | Brolucizumab (Beovu®)<br>(2023-11-01-D-984)  |
| Stellungnahme von | Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG<br>Binger Str. 173<br>55216 Ingelheim am Rhein |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                    |
|---|--|
| <p>Am 01. Februar 2024 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Brolocizumab im folgendem neuen Anwendungsgebiet:</p> <p>Beovu ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit neovaskulärer altersabhängiger Makuladegeneration (Europäische Kommission, 2024; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2024).</p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zusammenfassend zu folgendem Ergebnis:</p> <p>Zusatznutzen nicht belegt<br/>(Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2024)</p> <p>Als forschendes Unternehmen ist Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG (nachfolgend BI genannt), Teil der weltweiten Anstrengungen hinsichtlich der Behandlung Retinopathien. Die Initiativen von BI beinhalten auch die Forschung und Entwicklung von den Wirkstoffen Nintedanib und BI 836880 zur Behandlung der neovaskulärer (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration.</p> | <p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|--|---|
| <p>BI nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Brolucizumab.</p>   |   |
| <p><b>1. Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern</b></p> <p>Das IQWiG hat im Rahmen der Nutzenbewertung von Brolucizumab (Beovu®) keinen medizinisch-fachlichen Berater einbezogen.</p> <p>Keine Beteiligung eines medizinisch-fachlichen Beraters zur Beantwortung von Fragestellungen durch das IQWiG ist nach Auffassung von BI unzureichend. Bei zukünftigen Verfahren wäre eine Beteiligung von mehreren Sachverständigen zum Beispiel mittels einer Delphi-Befragung – wie es auch bei der Erstellung von Leitlinien bereits praktiziert wird - wünschenswert. Dadurch kann das Risiko, das eine Nutzenbewertung durch eine möglicherweise verzerrte Meinung eines einzelnen Beraters beeinflusst wird, verringert werden.</p> | <p>Auch die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen.</p> |
| <p><b>2. Beteiligung von Patientenvertretern und Offenlegung der Antworten</b></p> <p>BI begrüßt ausdrücklich die Einbindung externer Sachverständiger und Patientenvertreter in der frühen Nutzenbewertung. Es wurde ausgeführt, dass im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen eingegangen sind. Für BI stellt sich in diesem Zusammenhang die Frage, welche Patientenvertreter bzw. Patientenorganisationen dafür vorgesehen waren.</p>   | <p>Auch die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen.</p> |

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|---|---|
| <p><b>3. Umfassende Information aller Teilnehmer in der mündlichen Anhörung</b></p> <p>Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des IQWiG zu äußern und an der wissenschaftlichen Diskussion teilzunehmen.</p> <p>Um eine umfassende und informierte Diskussion während einer mündlichen Anhörung führen zu können, ist es sinnvoll, dass alle Teilnehmer die Stellungnahmen der teilnehmenden Parteien erhalten. Nur mit gleichem Kenntnisstand in Bezug auf die eingereichten Stellungnahmen ist es möglich, die verschiedenen Themen der Anhörung angemessen zu bewerten und zu erörtern.</p> <p>Deshalb sollten zur Vorbereitung auf die mündliche Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zum jeweiligen Verfahren an die Teilnehmer der Anhörung im Vorfeld verteilt werden.</p> | <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Brolucizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung, der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen, sowie dem im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens erstellten Addendum des IQWiG zur Dossierbewertung getroffen.</p> |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

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

## Literaturverzeichnis

- [1]. Europäische Kommission. (2024). ANHANG I ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS. Abgerufen 16. Februar 2024, von [https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/beovu-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/beovu-epar-product-information_de.pdf)
- [2]. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. (2024). Brolucizumab (neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration). Abgerufen 16. Februar 2024, von [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7064/2023-11-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Brolucizumab\\_D-984.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7064/2023-11-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Brolucizumab_D-984.pdf)

### 5.3 Stellungnahme der Roche Pharma AG

|                   |                        |
|-------------------|------------------------|
| Datum             | 22. Februar 2024       |
| Stellungnahme zu  | Brolucizumab/Beovu®    |
| Stellungnahme von | <i>Roche Pharma AG</i> |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                    |
|---|--|
| <p>Am 01.02.2024 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) im Zuge des Nutzenbewertungsverfahrens zum Wirkstoff Brolucizumab im Anwendungsgebiet der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration (nAMD) (1).</p> <p>In seiner Nutzenbewertung greift das IQWiG die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) auf (1). Hierfür benennt der G-BA auf seiner Webseite die Präparate Aflibercept oder Ranibizumab (Stand der Information: September 2020) (2). In Abweichung dazu ist im dort hinterlegten Dokument „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ (Stand: Juni 2023) auch Faricimab als eine mittlerweile zugelassene Therapieoption genannt (3).</p> <p>Zu diesem Aspekt möchte die Roche Pharma AG einen spezifischen Kommentar einbringen.</p> | <p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|---|--|
| 1.8,<br>3       | <p>Anmerkung:<br/>Das IQWiG formuliert in seiner Dossierbewertung zu Brolucizumab als Fragestellung die Bewertung des Zusatznutzens von Brolucizumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration (nAMD) im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zVT Ranibizumab oder Aflibercept.</p> <p>Die intravitreale Anti-VEGF-Therapie ist seit Jahren der etablierte Therapiestandard bei der nAMD (4). Im Oktober 2022 wurde hierfür auch Faricimab zugelassen (5). In der aktuellen Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zur Anti-VEGF-Therapie der nAMD sind als zugelassene Therapien Aflibercept, Brolucizumab, Faricimab und Ranibizumab aufgeführt (4). Der deutliche patientenrelevante Nutzen und die Wirksamkeit bezüglich des Visus werden als vergleichbar zwischen den genannten VEGF-Inhibitoren beschrieben. Aufgrund der Studiendesigns ist allerdings meist kein direkter Wirksamkeitsvergleich zwischen den genannten Medikamenten für die üblichen Behandlungsstrategien möglich (4).</p> | <p>Auf Basis der aggregierten Evidenz ist festzustellen, dass entsprechend den Leitlinienempfehlungen die Standardtherapie für die angestrebte Behandlungssituation aus der Behandlung mit einem vascular endothelial growth factor (VEGF)-Inhibitor besteht, ohne dass eine klare Überlegenheit eines bestimmten in Deutschland verfügbaren Inhibitors gezeigt werden konnte. Dies gilt sowohl für die Initialtherapie bei therapienaiven Patientinnen und Patienten als auch bei einem Wechsel nach unzureichendem Ansprechen auf einen VEGF-Inhibitor. Im relevanten Anwendungsgebiet sind Aflibercept, Brolucizumab, Faricimab und Ranibizumab zugelassen.</p> <p>Im vorliegenden AWG liegen Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach § 35 a SGB V für die Wirkstoffe Aflibercept, Brolucizumab und Faricimab vor. Ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für keinen der genannten Wirkstoffe belegt.</p> <p>Der Stellenwert nicht-medikamentöser Maßnahmen wird vor dem Hintergrund der aggregierten Evidenz in der Indikation gegenüber den in der neovaskulären (feuchten) AMD etablierten VEGF-Inhibitoren als geringer angesehen.</p> |

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|---|--|
|                 | <p>Vom G-BA wurden im vorliegenden Anwendungsgebiet die Wirkstoffe Aflibercept, Brolucizumab und Faricimab im Rahmen des §35a SGB V bewertet. Auch im Ergebnis der Nutzenbewertung sind die Wirkstoffe vergleichbar: In keinem der Verfahren wurde ein Zusatznutzen festgestellt (6–8).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:<br/>Auch Faricimab sollte in die Benennung der zVT für Brolucizumab aufgenommen werden.</p> | <p>Auf Basis der vorliegenden, aggregierten Evidenz sowie auf Basis des Zulassungsstatus und unter Berücksichtigung der Äußerungen der klinischen Sachverständigen im Rahmen der mündlichen Anhörung bestimmt der G-BA Aflibercept oder Faricimab oder Ranibizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie für Brolucizumab zur Behandlung von Erwachsenen mit neovaskulärer (feuchter) AMD. Die Wirkstoffe der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie kommen sowohl für Patientinnen und Patienten in Frage, welche erstmals eine Behandlung ihrer neovaskulären (feuchten) AMD erhalten, als auch im Sinne eines Wechsels für mit VEGF-Inhibitoren vorbehandelte Patientinnen und Patienten nach unzureichendem Ansprechen auf die bestehende anti-VEGF-Therapie.</p> <p>Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Diese alternativen Therapieoptionen sind für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig.</p> |

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Brolocizumab (neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung): Projekt: A23-101 Version: 1.0 Stand: 28.12.2023 IQWiG-Berichte – Nr. 1695 DOI: 10.60584/A23-101.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brolocizumab (Neubewertung nach Fristablauf: Neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V: Zweckmäßige Vergleichstherapie. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1005/#zweckmaessige-vergleichstherapie> [aufgerufen am: 13.02.2024].
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V Vorgang: Erwachsene mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration (AMD): Stand: Juni 2023.
4. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands. Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Stand 15.10.2022.
5. Roche Pharma AG. Fachinformation Vabysmo® 120 mg/ml Injektionslösung: Stand der Information: Juni 2023.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Aflibercept. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1731/2013-06-06\\_AM-RL-XII\\_Aflibercept\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1731/2013-06-06_AM-RL-XII_Aflibercept_BAnz.pdf) [aufgerufen am: 22.02.2024].
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Brolocizumab (Neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration). URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4449/2020-09-03\\_AM-RL-XII\\_Brolocizumab\\_D-514\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4449/2020-09-03_AM-RL-XII_Brolocizumab_D-514_BAnz.pdf) [aufgerufen am: 22.02.2024].
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Faricimab (Neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration). URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4449/2020-09-03\\_AM-RL-XII\\_Faricimab\\_D-514\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4449/2020-09-03_AM-RL-XII_Faricimab_D-514_BAnz.pdf) [aufgerufen am: 22.02.2024].

ba.de/downloads/39-261-5956/2023-04-06\_AM-RL-XII\_Faricimab\_D-886\_BAnz.pdf  
[aufgerufen am: 22.02.2024].

#### 5.4 Stellungnahme der Bayer Vital GmbH

|                   |                                       |
|-------------------|---------------------------------------|
| Datum             | 22. Februar 2022                      |
| Stellungnahme zu  | Brolucizumab/Beovu                    |
| Stellungnahme von | <i>Bayer Vital GmbH/Market Access</i> |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                       |
|---|---|
| <p>Die Bayer Vital GmbH (Bayer) schließt sich der Auffassung des IQWiG an, dass die Aussage, dass die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm nicht gemäß aktueller Fachinformation von Brolucizumab behandelt wurden, nicht datengestützt ist, um den Ausschluss der Studie TALON nachvollziehen zu können, einer Studie aufgrund derer es auch explizit zu einer Befristung der vorausgegangenen Bewertung kam. Potenziell können aus der Studie Daten zur Anzahl der Patienten mit einem Dosierungsintervall in der Erhaltungsphase von unter 8 Wochen extrahiert werden. Der Aflibercept-Arm in der Studie TALON scheint ebenfalls relevante Daten für die Nutzenbewertung liefern zu können. Der Ausschluss der Studie TALON im Dossier des pU ist somit nicht nachvollziehbar. Bayer möchte noch auf die Sicherheitsaspekte von Brolucizumab eingehen, die in der Vergangenheit thematisiert wurden und wo ein schlechteres Sicherheitsprofil im Vergleich zu anderen Substanzen in der Indikation von Interesse vorzuliegen scheint. Diese können teilweise auch unabhängig vom Dosierungsschema aus der TALON Studie erhoben und interpretiert werden.</p> | <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

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

## Literaturverzeichnis

## 5.5 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

|                   |  |
|-------------------|--|
| Datum             | 22.02.2024   |
| Stellungnahme zu  | Brolucizumab (Beovu)   |
| Stellungnahme von | <i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.<br/>Hausvogteiplatz 13<br/>10117 Berlin<br/>Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i> |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|---|---|
| <p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Februar 2024 eine Nutzenbewertung zu Brolucizumab (Beovu) von Novartis Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Brolucizumab ist zugelassen bei Erwachsenen zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD). Bei der ersten Bewertung sah der G-BA einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Als zweckmäßige Vergleichstherapie für die erneute Bewertung legt der G-BA Aflibercept oder Ranibizumab fest. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung den Zusatznutzen als nicht belegt an. Ein Zusatznutzen wurde vom Hersteller nicht beansprucht, da er keine relevanten Studien identifiziert. Das IQWiG sieht hingegen den Ausschluss einer Studie mit einem direkten Vergleich von Brolucizumab mit Aflibercept als nicht sachgerecht an.</p> | <p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>  |
| <p><b>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</b></p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die</p>  | <p>Auch die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>Die Herleitung der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist mit Bekanntmachung des Beschlusses den Tragenden Gründen zu entnehmen.</p> |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

**Literatur:**

**5.6 Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG), der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands**

|                   |  |
|-------------------|--|
| Datum             | 13.02.2024   |
| Stellungnahme zu  | <i>Vorgangsnummer 2023-11-01-D-984</i>   |
| Stellungnahme von | <i>Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)-Mitglied der AWMF, Berufsverband der Augenärzte (BVA), Retinologische Gesellschaft (RG)</i> |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft und Berufsverband der Augenärzte Deutschlands

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|---|--|
| <p>In diesem Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brolucizumab (Neubewertung nach Fristablauf: neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration) soll Stellung genommen werden, ob ein Zusatznutzen von Brolucizumab vorliegt oder nicht.</p> <p>Die zugrunde gelegte Studie ist die randomisierte, doppelverblindete und kontrollierte TALON-Studie (EudraCT Number: 2020-002349-40, NCT04005352). Zur Beurteilung des Wirkstoffs Brolucizumab verweisen wir auch auf die ursprüngliche Stellungnahme von DOG und BVA (<i>Brolucizumab - 2022-07-28-A-22-50</i> vom 04.08.2022).</p> <p>In der Diskussion des IQWiG (A23-101 vom 28.12.2023, Bericht Nr. 1695) wurde vor allem die Frage behandelt, ob die TALON-Studie zur Bewertung herangezogen werden kann. Fachinformation und Studienprotokoll (13.08.2021) wurden vom pharmazeutischen Unternehmen geändert, sodass entgegen der ursprünglichen Regeln zur Wiederbehandlung ein Mindestabstand der Injektionen von 8 Wochen nicht mehr unterschritten werden soll.</p> <p>Einschränkend ist festzustellen, dass die vollständigen Daten bislang noch nicht kommuniziert bzw. in einer Publikation eines peer-reviewed Journal veröffentlicht worden sind. Allerdings sollten nicht allein die Daten bei Woche 24, sondern der primäre Endpunkt (Woche 28/32) genauer betrachtet werden. Schließlich konnten sich auf Basis des Studienprotokolls Unterschiede der Intervall-Verlängerung erst mit fortschreitender Studiendauer zeigen (bis Woche 16: 8-Wochen-</p> | <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer die Daten der doppelblinden, randomisierten aktiv-kontrollierten Studie TALON (CRTH258A2303) vor.</p> <p>Die RCT TALON, welche Brolucizumab mit Aflibercept bei Erwachsenen (<math>\geq 50</math> Jahre) mit neovaskulärer (feuchter), altersabhängiger Makuladegeneration, die noch keine gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichtete Therapie erhalten haben, über eine Behandlungsdauer von 64 Wochen vergleicht, wurde am 09.09.2022 abgeschlossen. Insgesamt wurden 734 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, welche randomisiert einer 64-wöchigen Behandlung mit entweder 6 mg Brolucizumab (N= 366) oder 2 mg Aflibercept (N= 368) zugeteilt wurden.</p> <p>Die Therapieinitiierung mit Brolucizumab und Aflibercept erfolgte mit 3 aufeinanderfolgenden Injektionen im Abstand von 4 Wochen. In einer nach Studienbeginn erfolgten Änderung der Fachinformation von Brolucizumab wurde ein zusätzliches, alternatives Behandlungsschema für die Aufdosierung eingeführt, welches in der Studie TALON demnach nicht möglich war. Nach der Initiierung folgte für beide Wirkstoffe eine weitere Injektion nach 8 Wochen mit anschließender sogenannter Treat-to-Control-Behandlung ab Woche 16. Die Treat-to-Control-Behandlungsphase erlaubte eine patientenindividuelle Anpassung der Behandlungsintervalle abhängig von der Krankheitsaktivität.</p> <p>Gemäß der ersten Version des Studienprotokolls durfte das minimale Dosierungsintervall von Brolucizumab und Aflibercept in der</p> |

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|--|---|
| <p>Intervall, bis Woche 28: 12-Wochen-Intervall, danach 16-Wochen-Intervall). Mündlich berichteten die Studienautoren, dass fast doppelt so viele Patienten des Brolucizumab-Arms ein letztes Behandlungsintervall von 12 Wochen ohne Krankheitsaktivität in Woche 32 im Vergleich zu Aflibercept (38,5% gegenüber 19,8%) erreichten.<sup>1</sup> Abgesehen davon, dass nur publizierte und geteilte Daten Grundlage der Bewertung und der Stellungnahme wissenschaftlicher Fachgesellschaften sein können, bleibt zu diskutieren, in wieweit die beobachteten Unterschiede der untersuchten Wirkstoffe in Relation zu dem Sicherheitsprofil von Brolucizumab einzuordnen sind. Trotz der Einschränkung infolge der Protokolländerung und teilweisen Diskrepanz zwischen Studiendaten und Fachinformation raten wir zu einer genauen Analyse der Daten.</p> <p>Zweifelsfrei sind der Anteil von Patienten ohne Krankheitsaktivität unter dem letzten Intervall, die Netzhautdicke unter der Therapie und die Anzahl notwendiger Behandlungen über die Zeit Parameter mit klinischer Relevanz im klinischen Alltag. Ein statistischer Unterschied der Wirkstoffe bezüglich der Netzhautdicke bei Woche 28/32 (-26.9 µm [95%-Konfidenzintervall: -46.3 µm bis -7.5 µm] in der verblindeten Dosierung vor und nach dem Amendment weist auf potentielle Vorteile hin.<sup>1</sup></p> <p>In der Abwägung müssen jedoch auch die Risiken des Wirkstoffs betrachtet werden. Der Hersteller hat eine mögliche Ursache einer erhöhten Rate von Vaskulitiden und intraokulärer Entzündungen nach der Gabe von Brolucizumab identifiziert.<sup>2</sup> Stichproben wiesen höhere</p> | <p>Erhaltungsphase 4 Wochen betragen. Aufgrund einer Sicherheitsmaßnahme wurden das Studienprotokoll der Studie TALON und die Fachinformation von Brolucizumab dahingehend geändert, dass das minimale Dosierungsintervall in der Erhaltungsphase mindestens 8 Wochen betragen muss.</p> <p>Die Änderung des Studienprotokolls der Studie TALON betraf beide Behandlungsarme, obwohl Aflibercept gemäß aktueller Fachinformation weiterhin in einem 4-wöchigen Dosierungsintervall in der Erhaltungsphase verabreicht werden darf.</p> <p><b>Zur fachinformationskonformen Anwendung von Aflibercept:</b></p> <p>Auf Grund der Protokolländerung mussten laut Studienbericht zu Woche 64 22,5 % bzw. zu Woche 32 17,9 % der Patientinnen und Patienten im Aflibercept-Arm die Studienbehandlung abbrechen, obwohl sie nach der aktuellen Fachinformation von Aflibercept mit einem 4 wöchigen Dosierungsintervall in der Erhaltungsphase hätten weiter behandelt werden können. Im Umkehrschluss wird davon ausgegangen, dass die in der Studie verbleibenden Patientinnen und Patienten mit ihrem jeweiligen Dosierungsintervall (≥ 8 Wochen) adäquat behandelt wurden. Da zu Woche 64 somit weniger als 80 % der Patientinnen und Patienten im Aflibercept-Arm fachinformationskonform behandelt wurden, werden für die vorliegende Bewertung nicht die Daten zu Woche 64, sondern stattdessen die Daten zu Woche 32 zugrunde gelegt.</p> <p><b>Zur fachinformationskonformen Anwendung von Brolucizumab:</b></p> |

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|---|---|
| <p>Spiegel Wirkstoff-spezifischer Antikörper (ADA: anti-drug antibodies) im Vergleich zu anderen intraokularen VEGF-Inhibitoren hin.<sup>3</sup></p> <p>Ohne Frage erfordert das erhöhte Risiko einer relevanten Nebenwirkung eine sorgfältige Abwägung gegenüber verfügbaren Therapiealternativen, ein ausführliches Gespräch mit den Betroffenen sowie besondere Aufmerksamkeit in der Nachkontrolle. Eine intraokulare Entzündung nach einer Behandlung mit Brolucizumab erfordert in der Regel ein medikamentöses Eingreifen mit Steroiden und birgt das Risiko eines bleibenden Sehverlusts im Falle einer okklusiven Vaskulitis.<sup>4</sup> Außerdem muss die Therapie der neovaskulären Makuladegeneration mit einem anderen Wirkstoff fortgesetzt werden. Der pharmazeutische Unternehmer berichtet in seinem Dossier, dass die Therapieabbruchraten bis Woche 64 vor dem Hintergrund der erhöhten Sorge vor Entzündungen unter beiden Wirkstoffen erhöht waren (Brolucizumab: 23,6 %, Aflibercept: 31,4 %). Hier sollten die präzisen Gründe aufgelistet werden.</p> <p>In unserer Beurteilung schließen wir uns der Einschätzung des IQWiG an, dass sämtliche verfügbaren Daten zur Bewertung eines eventuellen Zusatznutzen für die Behandlung der neovaskulären Makuladegeneration herangezogen werden sollen. Wichtig sind vor allem Daten mit ausreichender Nachbeobachtung, die in einem peer-reviewed Journal publiziert sind. Hierbei sind RCTs aussagekräftiger als Registerdaten, die aufgrund des größeren Verzerrungspotentials z.B. durch eine mögliche Unterbehandlung vor einem Medikamenten-Wechsel eine geringere Aussagekraft bedeuten.<sup>5,6</sup></p> | <p>Im Brolucizumab-Arm ist davon auszugehen, dass bis Woche 32 insgesamt 22 % der Patientinnen und Patienten mindestens einmal mit einem nicht fachinformationskonformen Dosierungsintervall von &lt; 8 Wochen behandelt wurden. Aus den nach der mündlichen Anhörung nachgereichten Daten des pharmazeutischen Unternehmers geht hervor, dass insgesamt 11 % der Patientinnen und Patienten im Brolucizumab-Arm nur einmalig mit einem Dosierungsintervall von weniger als 8 Wochen behandelt wurden. Hiervon sind auch Abweichungen um lediglich wenige Tage vom fachinformationskonformen Dosierungsintervall umfasst, auch wenn aus den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers nicht ableitbar ist, wie viele Patientinnen und Patienten dies betrifft.</p> <p>Bezüglich der fehlenden Berücksichtigung der alternativen Aufdosierung im Rahmen der Studie TALON geht der G-BA in Abwesenheit konkreter Kriterien, nach denen eine der beiden möglichen Aufdosierungen für die zu behandelnden Patientinnen und Patienten zu bevorzugen bzw. patientenindividuell auszuwählen ist, von einer Gleichwertigkeit beider Aufdosierungsschemata aus. Vor diesem Hintergrund stellt das Angebot einer der beiden alternativen Aufdosierungen einen sachgerechten und fachinformationskonformen Einsatz dar.</p> <p>Insgesamt wird eine einmalige Unterschreitung eines Dosierungsintervalls von 8 Wochen in der Erhaltungsphase und insbesondere Abweichungen von nur wenigen Tagen als hinreichende Annäherung an eine fachinformationskonforme Anwendung von Brolucizumab angesehen, sodass die Ergebnisse der Studie TALON zu</p> |

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft und Berufsverband der Augenärzte Deutschlands

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|--|---|
| <p>In dem aktualisierten Dossier sollte eine aktualisierte Übersicht der <i>adverse events</i> in sämtlichen Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten sein. Sicher muss berücksichtigt werden, dass die Sorge von Ärzten und Patienten vor einer intraokularen Entzündung zu einer unspezifischen Erhöhung solcher Verdachtsmomente oder Berichte führen kann. Verlässlich kann ein Nocebo-Effekt nur in Vergleichsarmen Placebo-kontrollierten Studien-Daten eingeschätzt werden.</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung sollte auf der Basis eines vollständigen Überblicks erfolgen und alle verfügbaren Daten berücksichtigen können.</p> | <p>Woche 32 für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden. Aufgrund des Anteils an Patientinnen und Patienten mit nicht fachinformationskonformem Dosierungsintervall sind die Ergebnisse der Studie TALON jedoch mit Unsicherheiten behaftet, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.</p> |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft und Berufsverband der Augenärzte Deutschlands

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

## Literaturverzeichnis

1. Regillo C, Kertes PJ, Kaiser PK, et al. TALON, a phase IIIb study of brolucizumab versus aflibercept in a matched (treat-and-extend) regimen in patients with age-related macular degeneration: 32-week primary outcomes. Presented at: American Society of Retina Specialists annual meeting, July 13–16, 2022, New York, NY, USA.
2. Kearns JD, Wassmann P, Olgac U, Fichter M, Christen B, Rubic-Schneider T, Koepke S, Cochlin de Billy B, Ledieu D, Andre C, Hawtin S, Fischer B, Moretti F, Hug C, Bepperling A, Brannetti B, Mendez-Garcia C, Littlewood-Evans A, Clemens A, Grosskreutz CL, Mehan P, Schmouder RL, Sasseville V, Brees D, Karle AC. A root cause analysis to identify the mechanistic drivers of immunogenicity against the anti-VEGF biotherapeutic brolucizumab. *Sci Transl Med.* 2023 Feb;15(681):eabq5068. doi: 10.1126/scitranslmed.abq5068.
3. Busch M, Pfeil JM, Dähmcke M, Brauckmann T, Großjohann R, Chisci V, Hunfeld E, Eilts S, Omran W, Morawiec-Kisiel E, Schulz D, Paul S, Tayar A, Bründer MC, Grundel B, Küstner M, Stahl A. Anti-drug antibodies to brolucizumab and ranibizumab in serum and vitreous of patients with ocular disease. *Acta Ophthalmol.* 2022 Dec;100(8):903-910. doi: 10.1111/aos.15124.
4. Bodaghi B, Souied EH, Tadayoni R, Weber M, Ponthieux A, Kodjikian L. Detection and Management of Intraocular Inflammation after Brolucizumab Treatment for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol Retina.* 2023 Oct;7(10):879-891. doi: 10.1016/j.oret.2023.06.009.
5. Baomal CR, Sørensen TL, Karcher H, Freitas RL, Becher A, Balez S, Clemens A, Singer M, Kodjikian L. Efficacy and safety of brolucizumab in age-related macular degeneration: A systematic review of real-world studies. *Acta Ophthalmol.* 2023 Mar;101(2):123-139. doi: 10.1111/aos.15242.
6. MacCumber MW, Wykoff CC, Karcher H, Adiguzel E, Sinha SB, Vishwakarma S, LaPrise A, Igwe F, Freitas R, Ip MS, Zarbin MA. Factors Linked to Injection Interval Extension in Eyes with Wet Age-Related Macular Degeneration Switched to Brolucizumab. *Ophthalmology.* 2023 Aug;130(8):795-803. doi: 10.1016/j.ophtha.2023.03.017. Epub 2023 Mar 27. PMID: 36990322

## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



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

**hier: Brolucizumab**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 11. März 2024

von 11.10 Uhr bis 11.59 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Marx

Frau Ohler

Herr Dr. Wasmuth

Herr Dr. Junkes

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

Herr Ferrari

Frau Zalesiak

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

Frau Weber

Herr Häußler

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

Frau Dr. von Haslingen

Herr Dr. Dr. Dintsios

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

Herr Prof. Dr. Feltgen

Herr Prof. Dr. Ziemssen

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:10 Uhr

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Wasmuth, für diese Einführung. – Die erste Frage geht an die Kliniker, also Herrn Professor Ziemssen und Herrn Professor Felt-

gen: Wie sehen Sie jenseits der Frage, ob aus den Studien jetzt AMNOG-relevante Evidenz abgeleitet werden kann, den aktuellen Stellenwert von Brolicizumab innerhalb der Indikation nAMD, besonders unter Berücksichtigung des bekannten Rote-Hand-Briefes? Welche Entscheidungskriterien sehen Sie in der Versorgungspraxis bezüglich der verschiedenen zur Verfügung stehenden VEGF-Inhibitoren? Da gibt es ja verschiedene Optionen, und uns würde interessieren, was am Ende entscheidungs- und handlungsleitend sein kann.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Das heißt zum Beispiel: Wir sehen in den Daten Nachteile bei den Abbrüchen wegen UE, bei den AESIs, den schon erwähnten intraokularen Entzündungen, den Vaskulitiden, den

Gefäßverschlüssen. Wir sehen aber auch, dass diese Effekte nicht durch diejenigen Patienten getrieben sind, die ein Vierwochenintervall erhalten haben. Das heißt, diese Nebenwirkungen traten zum ganz überwiegenden Anteil bei Patienten auf, die niemals ein Vierwochenintervall erhalten haben.

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

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

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

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

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Gerne.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(Das Anhörungsteam von Novartis Pharma GmbH berät sich)

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

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

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Preukschat.

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

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

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

**Frau Dr. Preukschat:** Ja, danke.

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

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

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

**Herr Prof. Dr. Feltgen (DOG):** Wir switchen; es ist der offizielle Begriff des Switchings, wenn man die Therapie in der Substanzklasse, aber auch über die Substanzklasse hinaus ändert. Dazu gibt es aus den USA vom September letzten Jahres ganz schöne Daten, dass, wenn man die Gruppe der Patienten betrachtet, die auf Brolucizumab gewechselt wurden, sowohl die morphologischen Ergebnisse besser sind als auch die Intervalle verlängert werden können. Da

scheint ein Effekt zu bestehen. Deswegen meinte ich vorhin auch: Für mich ist es ein gutes Reservemedikament, also ein Medikament, das durchaus seinen Platz hat, aber nicht in erster Linie.

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

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

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

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

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

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

Auf der anderen Seite unterstreichen wir auch das, was Frau Preukschat gesagt hat, dass wir natürlich Interesse an den Darstellungen der TALON-Studie haben. Ich habe im Buschfunk schon gehört, es werde wahrscheinlich eine Publikation geben. Aber dies hat natürlich auch eine andere Qualität als die detaillierte Analyse, die wir hier gemeinsam betreiben. Deshalb wäre schon mein Wunsch für die Zukunft, dass solche Daten durchaus auch für die Nutzenbewertung zur Verfügung gestellt werden.

Es ist durchaus interessant – das war ja eine der wenigen wirklichen Head-to-Head-Studien, die die Intervalle verblindet verglichen haben –, dass wir dieses Wissen mitnehmen können. Es ist schade – ich sage das bewusst, auch weil ich viele Hersteller sehe –, wenn Studien auf den Weg gebracht werden, die sich allein auf Non-inferiority und sich diffus unterscheidende

Wiederbehandlungsalgorithmen fokussieren, dann aber natürlich nicht so hart aussagekräftig sind, um eventuelle Substanzunterschiede auch wirklich zu detektieren.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Herr Prof. Dr. Feltgen (DOG):** Dazu gibt es keine offizielle Empfehlung, aber viele der Anwender nutzen das Faricimab. Es dauert immer ein bisschen: Wenn ein neues Medikament auf

den Markt kommt – gerade jetzt mit der Erfahrung mit dem Brolocizumab –, dann nimmt man in der Regel erst einmal die Wechsellpatienten und versucht sich so heranzuschleichen, sodass man keine Komplikation, die noch nicht bekannt war, einfängt. Aber mittlerweile kennen wir das Medikament schon ganz gut, haben gutes Vertrauen in das Medikament gefasst, und deswegen ist das ein Medikament, das zunehmend angewendet wird. Ja, es wird also viel angewendet. – War das die Frage? – Danke.

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

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

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

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Junkes.

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

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

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

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

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

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

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Junkes.

**Herr Dr. Junkes (Novartis):** Das wird auf Folgendes abzielen: Weil die TALON-Studie ja nicht nur Head to Head durchgeführt wurde, sondern es da, wie die Herren Professoren schon gesagt haben, auch um die Intervalllänge geht, um die Behandlungslänge zwischen den

einzelnen Indikationen – das ist das Hauptthema der TALON-Studie –, soll dies in der Fachinformation reflektiert werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Bickel?

**Frau Bickel:** Okay, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Preukschat.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Frau Dr. Preukschat:** Ja, vielen Dank.

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

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

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

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

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

**Frau Kunz:** Ja, vielen Dank; Frage beantwortet.

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

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

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

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

Jetzt sind wir drei Jahre weiter, und es ist einiges passiert; denn die Fachinformation von Brolicizumab wurde aufgrund neuer Erkenntnisse mehrfach geändert, auch klinischer Erkenntnisse im Laufe der drei Jahre. Ich hoffe, wir haben das deutlich gemacht: Wenn man sich das anschaut, dann passen die Kriterien der Studie eben nicht mehr zu der aktuellen Fachinformation. Wir haben auch gezeigt, dass sowohl zur Woche 32 als auch zur Woche 64 mehr als 20 Prozent der Patienten eine nicht fachinformationskonforme Therapie erhalten haben. Das sind eben die üblichen Regeln, an die wir normalerweise im Zusammenhang mit dem AMNOG denken, wenn wir über die Bewertung einer Studie sprechen.

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

Damit komme ich zurück auf 2020. Der Beschluss von 2020 stellt eigentlich immer noch die heutige Situation dar. Damals gab es noch die Aussicht auf die TALON-Studie; deshalb erfolgte damals die Befristung. Wir sehen heute: Die Studie ist eben nicht geeignet, weder formal noch

faktisch, und zwar aufgrund der Anzahl der Patienten, die eben nicht FI-konform behandelt wurden. Wir sehen, dass sie eben nicht für die Bewertung geeignet ist.

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

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

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

Schluss der Anhörung: 11:59 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie**

**und**

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

**und**

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen  
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der  
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: Erwachsene mit neovaskulärer (feuchter)  
altersabhängiger Makuladegeneration (AMD)**

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

### Brolucizumab

[neovaskuläre (feuchte) altersabhängige Makuladegeneration (nAMD)]

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

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

- Photodynamische Therapie (PDT), Photokoagulation mittels Laser
- Protonentherapie bei altersabhängiger Makuladegeneration
- photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin bei altersabhängiger feuchter Makuladegeneration mit subfoveolärer klassischer choriodaler Neovaskularisation

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

#### Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V:

- Aflibercept (Beschluss vom 6. Juni 2013)
- Brolucizumab (Beschluss vom 3. September 2020)
- Faricimab (Beschluss vom 06. April 2023)

#### sonstige Beschlüsse:

- Protonentherapie bei altersabhängiger Makuladegeneration (Beschluss vom 17. September 2009)
- photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin bei altersabhängiger feuchter Makuladegeneration mit subfoveolärer klassischer choriodaler Neovaskularisation (Beschluss vom 16. Oktober 2000)

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

Siehe systematische Literaturrecherche

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

| Wirkstoff<br>ATC-Code<br>Handelsname    | Anwendungsgebiet<br>(Text aus Fachinformation)  |
|---|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel:            |   |
| <b>Brolucizumab</b><br>S01LA06<br>Beovu | <u>Anwendungsgebiet laut Fachinformation:</u><br>Beovu wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD).   |
| Ranibizumab<br>S01LA04<br>Lucentis®     | Lucentis wird angewendet bei Erwachsenen zur: [...] <ul style="list-style-type: none"> <li>– Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD)</li> </ul>   |
| Aflibercept<br>S01LA05<br>Eylea®        | Eylea wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung <ul style="list-style-type: none"> <li>– der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) (siehe Abschnitt 5.1)</li> </ul>   |
| Faricimab<br>S01LA09<br>Vabysmo®        | Vabysmo wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit: <ul style="list-style-type: none"> <li>– neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration (nAMD)</li> </ul>   |
| Verteporfin<br>S01LA01<br>Visudyne®     | Visudyne wird angewendet für die Behandlung von [...] <ul style="list-style-type: none"> <li>– Erwachsenen mit exsudativer (feuchter) altersbezogener Makuladegeneration (AMD) mit vorwiegend klassischen subfovealen chorioidalen Neovaskularisationen (CNV)</li> </ul> <p><i>Der erste Schritt besteht in einer 10-minütigen intravenösen Infusion von Visudyne. Der zweite Schritt besteht in der Lichtaktivierung von Visudyne 15 Minuten nach Beginn der Infusion.</i></p> |

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

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

**Vorgang: neovaskuläre (feuchte) altersabhängige Makuladegeneration (AMD)**

Auftrag von: Abt. AM

Bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: Juni 2023

## **Inhaltsverzeichnis**

|  |    |
|--|----|
| Abkürzungsverzeichnis.....                             | 3  |
| 1 Indikation.....                                      | 4  |
| 2 Systematische Recherche.....                         | 4  |
| 3 Ergebnisse.....                                      | 5  |
| 3.1 Cochrane Reviews.....                              | 5  |
| 3.2 Systematische Reviews.....                         | 11 |
| 3.3 Leitlinien.....                                    | 15 |
| 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie..... | 26 |
| Referenzen .....                                       | 28 |

## Abkürzungsverzeichnis

|         |   |
|---------|---|
| AMD     | Altersabhängigen Makuladegeneration   |
| AM-RL   | Arzneimittel-Richtlinie   |
| AWMF    | Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften |
| BCVA    | Best-Corrected Visual Acuity  |
| BRVO    | Branch Retinal Vein Occlusion   |
| CNV     | Choroidal Neovascularization  |
| CRT     | Central Retinal Thickness   |
| CRVO    | Central Retinal Vein Occlusion  |
| DME     | Diabetic Macular Edema  |
| ETDRS   | Early Treatment Diabetic Retinopathy Study                                  |
| FA      | Fluorescein Angiography   |
| G-BA    | Gemeinsamer Bundesausschuss   |
| GIN     | Guidelines International Network  |
| GoR     | Grade of Recommendations  |
| GRADE   | Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation           |
| HR      | Hazard Ratio  |
| KI      | Konfidenzintervall  |
| LoE     | Level of Evidence   |
| MD      | Mean Difference   |
| nAMD    | Neovaskuläre Altersabhängige Makuladegeneration                             |
| NEI-VFQ | National Eye Institute Visual Function Questionnaire                        |
| NICE    | National Institute for Health and Care Excellence                           |
| NMA     | Network Meta-Analysis   |
| NVAMD   | Neovascular Age-related Macular Degeneration                                |
| OCT     | Optical Coherence Tomography  |
| OR      | Odds Ratio  |
| PCV     | Polypoidal Choroidal Vasculopathy   |
| PDT     | Photodynamische Therapie  |
| PRN     | Pro Re Nata   |
| RCT     | Randomized Controlled Trial   |
| RF      | Reduced-Fluence   |
| RR      | Relatives Risiko  |
| RVO     | Retinal Vein Occlusion  |
| SF      | Standard-Fluence  |
| TRIP    | Turn Research into Practice Database  |
| VEGF    | Vascular Endothelial Growth Factor  |
| WHO     | World Health Organization   |
| WMD     | Weighted Mean Difference  |

## 1 Indikation

Behandlung erwachsener Patienten mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration (AMD).

*Hinweis zur Synopse: „Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt“.*

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Makuladegeneration durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 15.05.2023 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 531 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf wurden insgesamt 7 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Cochrane Reviews

---

#### Solomon SD et al., 2019 [4].

Update von Solomon SD et al., 2014 <sup>1</sup>

Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration (Review)

#### Fragestellung

To investigate ocular and systemic effects of, and quality of life associated with, intravitreal injection of three anti-VEGF agents (pegaptanib, ranibizumab, and bevacizumab) versus no anti-VEGF treatment for patients with neovascular AMD.

To compare the relative effects of one of these anti-VEGF agents versus another when administered in comparable dosages and regimens.

#### Methodik

We included only randomized controlled trials (RCTs) in this review. We included only trials in which participants were followed for at least one year. We also included outcomes at two-year follow-up when these data were available.

#### Population:

- We included trials in which participants had neovascular AMD as defined by study investigators.

#### Intervention/Komparator:

- We included studies that compared anti-VEGF treatment versus another treatment, sham treatment, or no treatment. We did not include studies that compared different doses of one anti-VEGF treatment against another, studies that included no control or comparator group, or studies that used anti-VEGF agents in combination with other treatments. We did not include studies of aflibercept (VEGF Trap-Eye/EYLEA solution) or studies that compared different treatment schedules (e.g. monthly vs as needed dosing), because other Cochrane reviews have evaluated these interventions.

#### Endpunkte:

##### Primary outcomes

- best-corrected visual acuity (BCVA) at one-year follow-up. All included RCTs randomized only one eye per participant (i.e. the study eye); therefore we defined the primary outcome for the comparison of treatments as the proportion of participants who gained 15 or more letters (three lines) of BCVA in the study eye when BCVA was measured on a visual acuity chart with a LogMAR scale.

##### Secondary outcomes

- Visual acuity outcomes
- Proportion of participants who gained 15 or more letters of BCVA in the study eye as measured at two-year follow-up

---

<sup>1</sup> Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS, Krzystolik MG, Hawkins BS. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. Cochrane Database Syst Rev 2014(8):CD005139.

- Proportion of participants who lost fewer than 15 letters of visual acuity at one year and at two years
- Proportion of participants who lost fewer than 30 letters of visual acuity at one year and at two years
- Proportion of participants for whom blindness was avoided in the study eye, defined as eyes with visual acuity better than
- 20/200 at one year and at two years
- Proportion of participants maintaining visual acuity, defined as a gain of zero or more letters (i.e. no loss of BCVA from baseline) at one year and at two years
- Mean change in visual acuity from baseline to one year and to two years
- Other secondary outcomes
- Contrast sensitivity, reading speed, or any other validated measure of visual function as measured in the included studies
- Assessment of morphologic characteristics by fluorescein angiography or optical coherence tomography (OCT), including mean change in size of CNV, mean change in size of total lesion, and mean change in central retinal
- Central retinal thickness (CRT)
- Quality of life measures, as assessed with any validated measurement scale
- Economic data, such as comparative cost analyses
- Ocular or systemic adverse outcomes

#### Recherche/Suchzeitraum:

We searched the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), which contains the Cochrane Eyes and Vision Trials Register (searched January 31, 2018); MEDLINE Ovid (1946 to January 31, 2018); Embase Ovid (1947 to January 31, 2018); the Latin American and Caribbean Health Sciences Literature Database (LILACS) (1982 to January 31, 2018); the International Standard Randomized Controlled Trials Number (ISRCTN) Registry (2018); ClinicalTrials.gov (searched November 28, 2018); and the World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (searched January 31, 2018). We did not impose any date or language restrictions in electronic searches for trials.

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- risk of bias was assessed using the Cochrane Risk of Bias tool
- GRADE Working Group grades of evidence

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- We had classified one newly included study as ongoing in the 2014 version of this review. Overall, we identified and included 16 RCTs (n=6.347).
- Of six studies that compared anti-VEGF monotherapy versus control, one study evaluated three doses of pegaptanib versus sham injection (VISION 2004), three studies compared two doses of ranibizumab versus sham injections or PDT (ANCHOR 2006; MARINA 2006; PIER 2008), and two studies compared bevacizumab with other treatments for AMD (ABC 2010; Sacu 2009). The remaining ten studies were head-to-head trials of bevacizumab versus ranibizumab (Biswas 2011; BRAMD 2016; CATT 2011; GEFAL 2013; IVAN 2013; LUCAS 2015; MANTA 2013; SAVE-AMD 2017; Scholler 2014; Subramanian 2010).

### Charakteristika der Population:

- The 16 trials were similar in that all enrolled both men and women 50 years of age or older who had subfoveal CNV secondary to AMD; one study also enrolled participants with juxtafoveal or extrafoveal CNV (BRAMD 2016).
- A majority of participants in most trials were women, but one trial enrolled a greater number of men than women (Subramanian 2010).

### Qualität der Studien:

- Overall, we found the included studies to be at low risk for most categories of bias.

Figure 2. Risk of bias summary: review authors' judgements about each risk of bias item for each included study.

|                  | Random sequence generation (selection bias) | Allocation concealment (selection bias) | Masking of participants (performance bias) | Masking of study personnel (performance bias) | Masking of outcome assessment (detection bias) | Incomplete outcome data (attrition bias) | Selective reporting (reporting bias) | Other bias |
|------------------|---|---|--|---|--|--|--------------------------------------|------------|
| ABC 2010         | +   | +                                       | +  | +   | +  | +  | ?                                    | +          |
| ANCHOR 2006      | +   | +                                       | +  | +   | +  | +  | +                                    | ?          |
| Biswas 2011      | +   | ?                                       | ?  | +   | +  | ?  | ?                                    | +          |
| BRAMD 2016       | +   | +                                       | +  | +   | +  | ?  | +                                    | +          |
| CATT 2011        | +   | +                                       | ?  | +   | +  | ?  | +                                    | +          |
| GEFAL 2013       | +   | +                                       | +  | +   | +  | ?  | ?                                    | +          |
| IVAN 2013        | +   | +                                       | +  | +   | +  | ?  | ?                                    | +          |
| LUCAS 2015       | +   | +                                       | +  | +   | +  | ?  | +                                    | +          |
| MANTA 2013       | +   | +                                       | +  | +   | +  | ?  | +                                    | +          |
| MARINA 2006      | +   | +                                       | +  | +   | +  | +  | +                                    | ?          |
| PIER 2008        | +   | ?                                       | +  | +   | +  | +  | +                                    | ?          |
| Sacu 2009        | +   | +                                       | +  | +   | +  | +  | +                                    | +          |
| SAVE-AMD 2017    | ?   | ?                                       | ?  | ?   | ?  | +  | +                                    | ?          |
| Scholler 2014    | +   | ?                                       | ?  | ?   | +  | ?  | ?                                    | ?          |
| Subramanian 2010 | ?   | +                                       | +  | +   | +  | +  | ?                                    | +          |
| VISION 2004      | +   | +                                       | +  | +   | +  | +  | +                                    | ?          |

### Other potential sources of bias:

We considered various other aspects of trial design and reporting, trial sponsorship, and financial interests of investigators as other potential sources of bias. Pharmaceutical companies marketing the study drugs under investigation sponsored ANCHOR 2006, MARINA 2006, PIER 2008, and VISION 2004, and submitted data from these trials to the FDA to obtain approval for ranibizumab and pegaptanib. In addition, pharmaceutical company sponsors had important roles in trial design, analysis, and reporting. Some investigators from other trials reported that they received trial agents or financial support from pharmaceutical companies; however, because the companies did not directly sponsor these trials, we did not judge them to be at risk of bias for this domain (CATT 2011; GEFAL 2013; IVAN 2013; Scholler 2014). We observed no other potential sources of bias for the remaining eight studies.

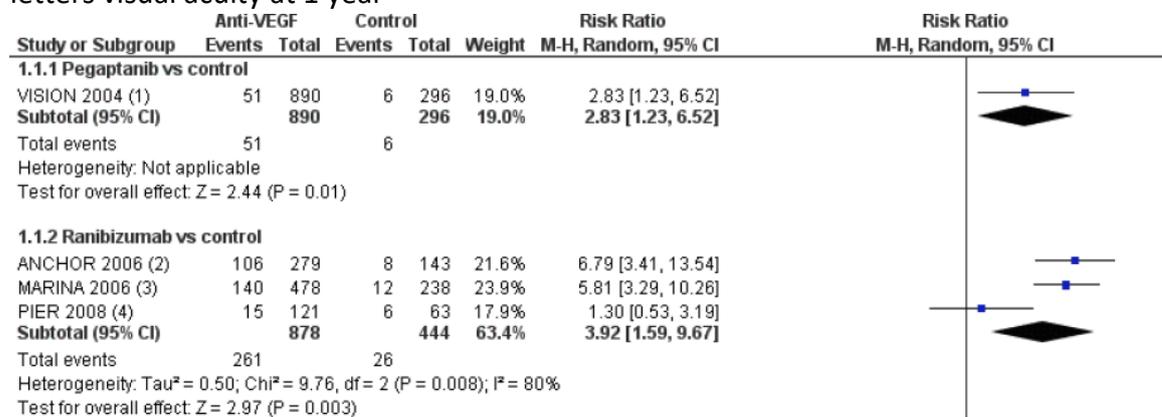
### Studienergebnisse:

Der Fokus der Ergebnisdarstellung liegt auf Vergleichen zu den im AWG zugelassenen Wirkstoffen.

Primary Outcome:

Gain of 15 or more letters visual acuity

Abb.1: Comparison Anti-VEGF treatment versus control, Outcome: Gain of 15 or more letters visual acuity at 1 year



Footnotes

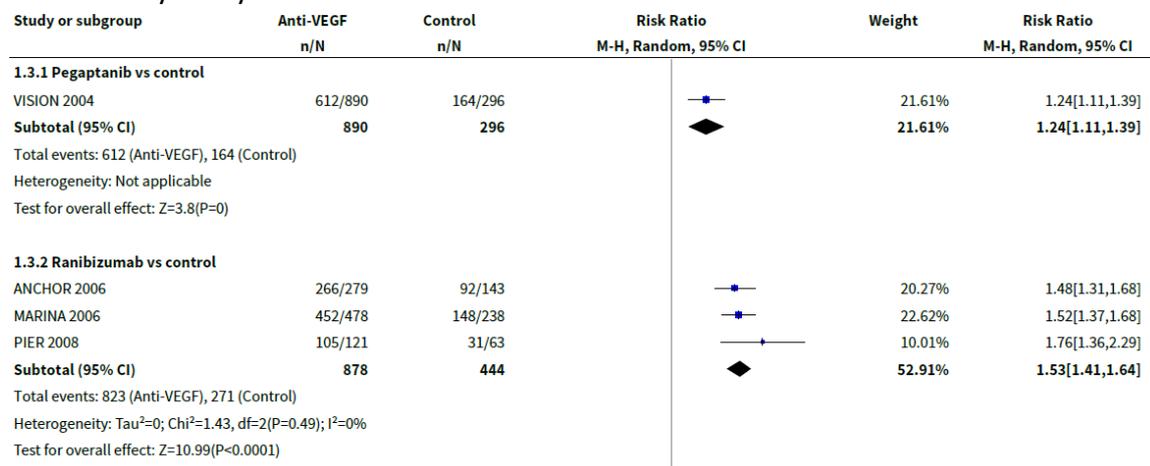
- (1) Control group in the VISION study received sham injections
- (2) Control group in the ANCHOR study received sham injections plus active verteporfin photodynamic therapy
- (3) Control group in the MARINA study received sham injections
- (4) Control group in the PIER study received sham injections

- At two years, data were available from only the three ranibizumab trials. The proportion of participants who were treated with ranibizumab and had gained 15 or more letters at two years was nearly six times the proportion of those treated with control who gained 15 or more letters (RR 5.77, 95% CI 3.38 to 9.84). We graded the certainty of evidence for the two-year outcome also as moderate, again downgrading for imprecision (-1).

Secondary Outcomes:

Loss of fewer than 15 letters of visual acuity

Abb.: Comparison Anti-VEGF treatment versus control, Loss of fewer than 15 letters visual acuity at 1 year



- At two years, the beneficial effect of ranibizumab for this outcome persisted at a similar magnitude when compared with control therapy (three ranibizumab trials). Sixty percent more participants treated with ranibizumab lost fewer than 15 letters of visual

acuity at two-year follow-up as participants in control groups (RR 1.62, 95% CI 1.32 to 1.98), high certainty of evidence

Loss of fewer than 30 letters of visual acuity

Abb.: Comparison Anti-VEGF treatment versus control, Loss of fewer than 30 letters visual acuity at 1 year.

| Study or subgroup  | Anti-VEGF<br>n/N | Control<br>n/N | Risk Ratio<br>M-H, Random, 95% CI   | Weight        | Risk Ratio<br>M-H, Random, 95% CI |
|--|------------------|----------------|---|---------------|-----------------------------------|
| <b>1.5.1 Pegaptanib vs control</b>   |                  |                |   |               |                                   |
| VISION 2004  | 798/890          | 231/296        |  | 24.17%        | 1.15[1.08,1.23]                   |
| <b>Subtotal (95% CI)</b>   | <b>890</b>       | <b>296</b>     |  | <b>24.17%</b> | <b>1.15[1.08,1.23]</b>            |
| Total events: 798 (Anti-VEGF), 231 (Control)   |                  |                |   |               |                                   |
| Heterogeneity: Not applicable  |                  |                |   |               |                                   |
| Test for overall effect: Z=4.22(P<0.0001)  |                  |                |   |               |                                   |
| <b>1.5.2 Ranibizumab vs control</b>  |                  |                |   |               |                                   |
| ANCHOR 2006  | 279/279          | 124/143        |  | 24.08%        | 1.15[1.08,1.23]                   |
| MARINA 2006  | 473/478          | 204/238        |  | 26.77%        | 1.15[1.11,1.22]                   |
| <b>Subtotal (95% CI)</b>   | <b>757</b>       | <b>381</b>     |  | <b>50.85%</b> | <b>1.15[1.11,1.22]</b>            |
| Total events: 752 (Anti-VEGF), 328 (Control)   |                  |                |   |               |                                   |
| Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> =0; Chi <sup>2</sup> =0, df=1(P=1); I <sup>2</sup> =0% |                  |                |   |               |                                   |
| Test for overall effect: Z=6.89(P<0.0001)  |                  |                |   |               |                                   |

- When comparing ranibizumab groups versus controls, we estimated a 22% benefit of ranibizumab with respect to loss of fewer than 30 letters of visual acuity after two years (RR 1.22, 95% CI 1.15 to 1.29), (high certainty of evidence)

Prevention of blindness in the study eye (visual acuity better than 20/200)

- Treatment with pegaptanib or ranibizumab resulted in fewer blind study eyes at one year follow-up; the summary effect estimate (risk ratio) for visual acuity better than 20/200 was 1.58 (95% CI 1.34 to 1.86) for the two anti-VEGF agents compared with control (high certainty of evidence both at one year and at two years)

Mean change in visual acuity

- Participants treated with pegaptanib were able to read 7 more letters at one-year follow-up (mean difference [MD] 6.7 (95% CI 4.4 to 9.0) and participants treated with ranibizumab were able to read 18 more (MD= 17.8, 95% CI 16.0 to 19.6) compared with participants given control treatment (moderate certainty of evidence, after downgrading for inconsistency).
- participants treated with ranibizumab were able to read 20 more letters (MD 20.1, 95% CI 18.1 to 22.2) at two years compared to control group (high certainty of evidence).

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

- Pegaptanib treatment resulted in smaller mean lesion size at one-year follow-up compared with sham treatment (MD 0.86 DAs, 95% CI 0.35 to 1.37), (moderate certainty of evidence, after downgrading for imprecision).
- The mean reduction in the size of the lesion was greater by 2.34 disc areas (95% CI 1.88 to 2.81) among participants treated with ranibizumab compared with participants treated with control interventions (ANCHOR and PIER study) after one year. At two years, this effect persisted in ANCHOR (MD 2.44, 95% CI 1.87 to 3.00) but not in PIER (MD 0.59, 95% CI -0.55 to 1.73), (moderate certainty of evidence, after downgrading for inconsistency).

Quality of life outcomes

- At one year, overall vision-related quality of life improved more often among participants in ranibizumab groups than among those in control groups (MD 6.7, 95% CI 3.4 to 10.0). The mean difference was greater in MARINA 2006 (MD 8.2, 95% CI 6.0 to 10.4) than in ANCHOR 2006 (MD 4.8, 95% CI 1.7 to 7.9). This difference between the two

trials may have occurred because participants in the control group in ANCHOR 2006 received an active treatment (verteporfin PDT therapy).

#### Adverse events

- Ocular inflammation and increased intraocular pressure (IOP) after intravitreal injection were the most frequently reported serious ocular adverse events. Researchers reported endophthalmitis in less than 1% of anti-VEGF-treated participants and in no cases among control groups. The occurrence of serious systemic adverse events was comparable across anti-VEGF-treated groups and control groups; however, the numbers of events and trial participants may have been insufficient to show a meaningful difference between groups (evidence of low to moderate-certainty). Investigators rarely measured and reported data on visual function, quality of life, or economic outcomes.

#### **Fazit der Autorinnen und Autoren**

Results of this review show the effectiveness of anti-VEGF agents (pegaptanib, ranibizumab, and bevacizumab) in terms of maintaining visual acuity; studies show that ranibizumab and bevacizumab improved visual acuity in some eyes that received these agents and were equally effective. Available information on the adverse effects of each medication does not suggest a higher incidence of potentially vision-threatening complications with intravitreal injection of anti-VEGF agents compared with control interventions; however, clinical trial sample sizes were not sufficient to estimate differences in rare safety outcomes. Future Cochrane Reviews should incorporate research evaluating variable dosing regimens of anti-VEGF agents, effects of long-term use, use of combination therapies (e.g. anti-VEGF treatment plus photodynamic therapy), and other methods of delivering these agents.

#### *Kommentare zum Review*

- In zwei der drei Studien zu Ranibizumab wurde gegen Scheinmedikation verglichen. Einzig die Anchor-Studie verglich Ranibizumab gegen PDT mit Verteporfin.

## 3.2 Systematische Reviews

---

### Tricco AC et al., 2021 [5].

Anti-vascular endothelial growth factor therapy for age-related macular degeneration: a systematic review and network meta-analysis

Siehe auch: Ye L et al., 2020 [7], Matonti F et al., 2022 [2], Wang X et al., 2022 [6]

#### **Fragestellung**

The comparative safety and efficacy between anti-vascular endothelial growth factor agents (anti-VEGFs) and between combined therapies for patients with neovascular age-related macular degeneration (nAMD) is unclear. We conducted a systematic review to examine the comparative safety and efficacy anti-VEGFs for adults with nAMD.

#### **Methodik**

##### Population:

- Patients aged 50 years or older with neovascular AMD

##### Intervention:

- Intravitreal injection of anti-VEGF agents (aflibercept, bevacizumab, ranibizumab, brolucizumab, or conbercept), alone or in any combination.

##### Komparator:

- Anti-VEGF agents compared to each other, photodynamic therapy with verteporfin (PDT), corticosteroids (intravitreal injection or implant: triamcinolone acetonide (IVTA), dexamethasone implant (DXM), fluocinolone acetonide implant), and laser photocoagulation

##### Endpunkte:

- Primary: proportion of patients experiencing vision gain of  $\geq 15$  letters on the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) chart and vision loss of  $\geq 15$  ETDRS letters
- Secondary: difference in mean change in best-corrected visual acuity (BCVA) from baseline in ETDRS letters, legal blindness, vision-related function, all-cause mortality, arterial and/or venous thromboembolic events (ATE or VTE), bacterial endophthalmitis (BE), increased intraocular pressure, retinal detachment, adverse events (AE), serious AE, and withdrawals due to AE

##### Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials until June 3, 2019

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias tool

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

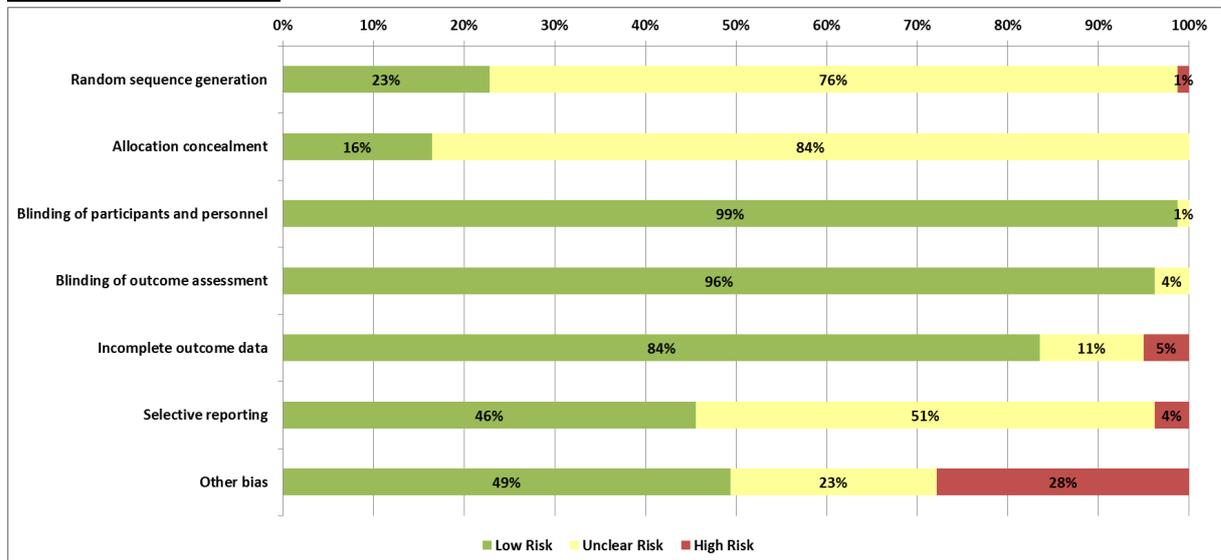
- 92 RCTs plus 8 companion reports
- Most studies conducted in Europe (36%) and North America (32%).

- Most common intervention was ranibizumab (53.2%)

#### Charakteristika der Population:

- Average age of patients with neovascular AMD was between 60 and 83 years
- Proportion of women: 56%

#### Qualität der Studien:



#### Studienergebnisse:

Der Fokus der Ergebnisdarstellung liegt auf Vergleichen zu den im AWG zugelassenen Wirkstoffen.

Primary outcome: Vision gain

- All [...] agent-to-agent comparisons received moderate to low confidence ratings

Rank-heat plot

- The SUCRA curve demonstrated that the anti-VEGF agents were superior to all other comparators, yet none of the anti-VEGF agents were consistently superior to each other across all outcomes

**Table 2** Network meta-analyses results comparing anti-VEGF agents

| Treatment comparison   | NMA estimate (95% CrI) (95% Pr)                                |
|--|--|
| <b>Proportion of patients experiencing vision gain (<math>\geq 15</math> ETDRS letters)</b>  |  |
| 34 RCTs, 8809 patients, 12 treatments + placebo<br>No inconsistency was observed in the overall NMA (chi-square = 1.79, $p = 0.41$ )<br>Between-study variance: 0.02 (0.00–0.14) |  |
| Bevacizumab vs aflibercept   | 0.96 [(0.64–1.39) (0.54–1.62)]                                 |
| Ranibizumab vs aflibercept   | 1.09 [(0.78–1.47) (0.65–1.76)]                                 |
| Ranibizumab vs bevacizumab   | 1.14 [(0.9–1.43) (0.73–1.8)]                                   |
| Brolucizumab vs aflibercept  | 1.2 [(0.85–1.71) (0.71–2.03)]                                  |
| Brolucizumab vs bevacizumab  | 1.26 [(0.76–2.14) (0.67–2.44)]                                 |
| Brolucizumab vs ranibizumab  | 1.11 [(0.71–1.8) (0.61–2.07)]                                  |
| Conbercept vs aflibercept  | 0.19 [(0.06–0.65) (0.05–0.68)] <sup>a</sup>                    |
| Conbercept vs bevacizumab  | 0.2 [(0.06–0.69) (0.06–0.73)] <sup>a</sup>                     |
| Conbercept vs ranibizumab  | 0.17 [(0.05–0.59) (0.05–0.63)] <sup>a</sup>                    |
| Conbercept vs brolucizumab   | 0.15 [(0.05–0.56) (0.04–0.59)] <sup>a</sup>                    |
| <b>Proportion of patients experiencing vision loss of <math>\geq 15</math> ETDRS letters</b>   |  |
| 36 RCTs, 9081 patients, 13 treatments + placebo<br>No inconsistency was observed in the overall NMA (chi-square = 0.25, $p = 0.88$ )<br>Between-study variance: 0.02 (0.00–0.13) |  |
| Bevacizumab vs aflibercept   | 0.94 [(0.51–1.67) (0.47–1.81)]                                 |
| Ranibizumab vs aflibercept   | 0.9 [(0.55–1.43) (0.5–1.59)]                                   |
| Ranibizumab vs bevacizumab   | 0.96 [(0.69–1.35) (0.6–1.57)]                                  |
| Brolucizumab vs aflibercept  | 0.96 [(0.57–1.63) (0.51–1.79)]                                 |
| Brolucizumab vs bevacizumab  | 1.03 [(0.47–2.27) (0.44–2.43)]                                 |
| Brolucizumab vs ranibizumab  | 1.08 [(0.53–2.19) (0.49–2.36)]                                 |
| Conbercept vs aflibercept  | 0.24 [(0–4.29) (0–4.4)]  |
| Conbercept vs bevacizumab  | 0.26 [(0–4.65) (0–4.67)]                                       |
| Conbercept vs ranibizumab  | 0.27 [(0–4.67) (0–4.79)]                                       |
| Conbercept vs brolucizumab   | 0.24 [(0–4.71) (0–4.85)]                                       |
| <b>Mortality</b>   |  |
| 24 RCTs, 10 treatments + placebo, 8875 patients<br>No inconsistency in the network (chi-squared = 0.69, $p$ -value = 0.71)<br>Between study variance: 0.01 (0.00–0.17)           |  |
| Bevacizumab vs aflibercept   | 0.58 [(0.15–1.98) (0.15–2.09)]                                 |
| Ranibizumab vs aflibercept   | 0.59 [(0.17–1.8) (0.16–1.9)]                                   |
| Ranibizumab vs bevacizumab   | 1.02 [(0.6–1.73) (0.54–1.94)]                                  |
| Brolucizumab vs aflibercept  | 0.7 [(0.24–1.91) (0.23–2.558)]                                 |
| Brolucizumab vs bevacizumab  | 1.21 [(0.24–6.49) (0.23–2.558)]                                |
| Brolucizumab vs ranibizumab  | 1.19 [(0.25–5.98) (0.24–2.558)]                                |
| <b>Difference in mean change in BCVA</b>   |  |
| 26 RCTs, 10 treatments + placebo, 5916 patients<br>No inconsistency in the network (chi-squared = 2.62, $p$ -value = 0.27)<br>Between-study variance: 6.29 (3.28–11.27)          |  |
| bevacizumab vs aflibercept   | 2.21 [(– 1.1 to 5.42) (– 3.96 to 8.22)]                        |
| ranibizumab vs aflibercept   | 1.09 [(– 1.53 to 3.7) (– 4.62 to 6.81)]                        |
| ranibizumab vs bevacizumab   | – 1.11 [(– 3.07 to 0.92) (– 6.5 to 4.28)]                      |
| brolucizumab vs aflibercept  | – 0.46 [(– 4.26 to 3.33) (– 6.84 to 5.81)]                     |
| brolucizumab vs bevacizumab  | – 2.68 [(– 7.69 to 2.43) (– 9.72 to 4.54)]                     |
| brolucizumab vs ranibizumab  | – 1.57 [(– 6.12 to 3.07) (– 8.34 to 5.32)]                     |
| conbercept vs aflibercept  | – 15.17 [(– 23.8 to – 6.5) (– 25.35 to – 4.89)] <sup>a</sup>   |
| conbercept vs bevacizumab  | – 17.35 [(– 25.84 to – 8.57) (– 27.14 to – 7.16)] <sup>a</sup> |
| conbercept vs ranibizumab  | – 16.23 [(– 24.57 to – 7.74) (– 25.97 to – 6.25)] <sup>a</sup> |
| conbercept vs brolucizumab   | – 14.68 [(– 24.01 to – 5.17) (– 25.48 to – 3.94)] <sup>a</sup> |

| Treatment comparison   | NMA estimate (95% CrI) (95% PrI)      |
|--|---------------------------------------|
| <b>Adverse events (AEs)</b>  |                                       |
| 15 RCTs, 8 treatments + placebo, 5785 patients                               |                                       |
| No inconsistency in the network (chi-squared = 0.01, <i>p</i> -value = 0.93) |                                       |
| Between-study variance: 0.01 (0.00–0.15)                                     |                                       |
| Bevacizumab vs aflibercept   | 1.11 [(0.53–2.1) (0.49–2.25)]         |
| <b>Ranibizumab vs aflibercept</b>  | <b>1.23 [(0.76–1.93) (0.67–2.16)]</b> |
| Ranibizumab vs bevacizumab   | 1.11 [(0.71–1.87) (0.63–2.12)]        |
| <b>Brolucizumab vs aflibercept</b>   | <b>1.07 [(0.77–1.46) (0.67–1.69)]</b> |
| Brolucizumab vs bevacizumab  | 0.97 [(0.48–2.14) (0.45–2.34)]        |
| <b>Brolucizumab vs ranibizumab</b>   | <b>0.87 [(0.5–1.55) (0.46–1.72)]</b>  |
| Conbercept vs aflibercept  | 0.74 [(0.28–2) (0.26–2.09)]           |
| Conbercept vs bevacizumab  | 0.67 [(0.22–2.15) (0.21–2.3)]         |
| Conbercept vs ranibizumab  | 0.61 [(0.22–1.68) (0.21–1.77)]        |
| Conbercept vs brolucizumab   | 0.69 [(0.25–1.96) (0.23–2.08)]        |
| <b>Arterial thromboembolic events (ATE)</b>                                  |                                       |
| 15 RCTs, 8 treatments + placebo, 6365 patients                               |                                       |
| No source of inconsistency in the network (no closed loops)                  |                                       |
| Between-study variance: 0.03 (0.00–0.48)                                     |                                       |
| Bevacizumab vs aflibercept   | 1.13 [(0.31–4.32) (0.29–4.78)]        |
| <b>Ranibizumab vs aflibercept</b>  | <b>1.81 [(0.61–5.86) (0.54–6.68)]</b> |
| Ranibizumab vs bevacizumab   | 1.6 [(0.85–3.15) (0.7–3.85)]          |
| <b>Brolucizumab vs aflibercept</b>   | <b>0.66 [(0.28–1.52) (0.24–1.82)]</b> |
| Brolucizumab vs bevacizumab  | 0.58 [(0.12–2.61) (0.11–2.93)]        |
| <b>Brolucizumab vs ranibizumab</b>   | <b>0.36 [(0.09–1.42) (0.08–1.57)]</b> |
| Conbercept vs aflibercept  | 0.73 [(0.01–38.5) (0.01–39.9)]        |
| Conbercept vs bevacizumab  | 0.66 [(0.01–31.63) (0.01–32.15)]      |
| Conbercept vs ranibizumab  | 0.41 [(0.01–19.15) (0.01–20.03)]      |
| Conbercept vs brolucizumab   | 1.1 [(0.02–62.85) (0.02–64.99)]       |

Note: The NMA estimates are odds ratios for all outcomes except the mean change in BCVA, which is reported as mean differences

<sup>a</sup> Statistically significant difference

## Fazit der Autorinnen und Autoren

The only observed differences were that ranibizumab, bevacizumab, aflibercept, and brolucizumab were statistically superior to conbercept in terms of the proportion of patients with nAMD who experienced moderate vision gain. However, this finding is based on indirect evidence through one small trial comparing conbercept with placebo. This does not account for drug-specific differences when assessing anatomic and functional treatment efficacy in variable dosing regimens.

### 3.3 Leitlinien

---

#### **National Institute for Health and Care Excellence, 2018 [3].**

NICE Guideline NG82

Methods, evidence and recommendations

January 2018

Age-related macular degeneration: diagnosis and management

#### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

- 1) What is the effectiveness of different antiangiogenic therapies (including photodynamic therapy) for the treatment of late AMD (wet active)?
- 2) What is the effectiveness of adjunctive therapies for the treatment of late AMD (wet active)?

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie

This guideline covers diagnosing and managing age-related macular degeneration (AMD) in adults. It aims to improve the speed at which people are diagnosed and treated to prevent loss of sight. This guidance replaces NICE technology appraisal guidance on the use of photodynamic therapy for age-related macular degeneration (TA68).

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz dargelegt;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

##### Recherche/Suchzeitraum:

- The search undertaken by the Cochrane group on photodynamic therapy (PDT) for AMD up to 2005. We also conducted an additional update search on PDT. The search undertaken by the Cochrane group on anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) treatment for neovascular AMD up to 2015. An update search carried out near the end of guideline development identified 2 further studies including.

##### LoE/GoR

- The risk of bias of included RCTs was assessed using the **Cochrane risk of bias tool**.
- **GRADE** was used to assess the quality of evidence for the selected outcomes as specified in 'Developing NICE guidelines' (2014). A modified version of the standard GRADE approach for pairwise interventions was used to assess the quality of evidence across the network meta-analyses undertaken.

**Table 2: Rationale for downgrading evidence for intervention studies**

| GRADE criteria | Reasons for downgrading quality   |
|----------------|---|
| Risk of bias   | The quality of the evidence was downgraded if there were concerns about factors including the design or execution of the study, including concealment of allocation, blinding and loss to follow up. This was based on intervention checklists in the NICE guidelines manual (2012).  |
| Inconsistency  | The quality of the evidence was downgraded if there were concerns about inconsistency of effects across studies: occurring when there is variability in the treatment effect demonstrated across studies (heterogeneity). This was assessed using visual inspection and the statistic, $I^2$ where; $I^2 < 50\%$ was categorised as no inconsistency, $I^2 \geq 50\%$ was categorised as serious inconsistency, and $I^2 \geq 50\%$ plus obvious additional heterogeneity on visual inspection categorised as very serious inconsistency. |
| Indirectness   | The quality of the evidence was downgraded if there were concerns about the population, intervention, comparator and outcome in the included studies and how directly these variables could address the specific review question.   |
| Imprecision    | If MIDs (one corresponding to meaningful benefit; one corresponding to meaningful harm) were defined for the outcome, the outcome was downgraded once if the 95% confidence interval for the effect size crossed one MID, and twice if it crosses both MIDs.<br><br>If an MID was not defined for the outcomes, it was downgraded once if the 95% confidence interval for the effect size crossed the line of no effect (i.e. the outcome was not statistically significant).   |

## Strength of recommendation

### Interventions that must (or must not) be used

We usually use 'must' or 'must not' only if there is a legal duty to apply the recommendation. Occasionally we use 'must' (or 'must not') if the consequences of not following the recommendation could be extremely serious or potentially life threatening.

### Interventions that should (or should not) be used – a 'strong' recommendation

We use 'offer' (and similar words such as 'refer' or 'advise') when we are confident that, for the vast majority of patients, an intervention will do more good than harm, and be cost effective. We use similar forms of words (for example, 'Do not offer...') when we are confident that an intervention will not be of benefit for most patients.

### Interventions that could be used

We use 'consider' when we are confident that an intervention will do more good than harm for most patients, and be cost effective, but other options may be similarly cost effective. The choice of intervention, and whether or not to have the intervention at all, is more likely to depend on the patient's values and preferences than for a strong recommendation, and so the healthcare professional should spend more time considering and discussing the options with the patient.

#### Zu Fragestellung 1:

Four studies on photodynamic therapy (PDT) for AMD, one study comparing PDT and anti-vascular endothelial growth factor, twelve studies on bevacizumab and/or ranibizumab and two studies for aflibercept met the study inclusion criteria and were included in the review. The update search identified two further studies: one RCT compared the effectiveness of bevacizumab and ranibizumab treatment and one study compared vision-related function between people who received aflibercept and ranibizumab injection.

Siehe Anhang: Abbildung 1 (Anhang)

#### Zu Fragestellung 2:

A total of 17 RCTs were included in the review – twelve with ranibizumab as the anti-VEGF used and five with bevacizumab. Fourteen studies compared anti-VEGF monotherapy with anti-VEGF + PDT, two compared anti-VEGF monotherapy with anti-VEGF + steroids and one

compared anti-VEGF + PDT with anti-VEGF + PDT + steroids. An update search carried out near the end of guideline development identified further one study.

Siehe Anhang: Abbildung 2 (Anhang)

### **Zu Fragestellung 1:**

#### **Empfehlungen Antiangiogenic therapies**

##### Empfehlung 21:

Offer intravitreal anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) treatment<sup>2</sup> for late AMD (wet active) for eyes with visual acuity within the range specified in recommendation 26.

##### Empfehlung 22:

Be aware that no clinically significant differences in effectiveness and safety between the different anti-VEGF treatments<sup>3</sup> have been seen in the trials considered by the guideline committee.

##### Empfehlung 23:

In eyes with visual acuity of 6/96 or worse, consider anti-VEGF treatment for late AMD (wet active) only if a benefit in the person's overall visual function is expected (for example, if the affected eye is the person's better-seeing eye).

##### Empfehlung 24:

Be aware that anti-VEGF treatment for eyes with late AMD (wet active) and visual acuity better than 6/12 is clinically effective and may be cost effective depending on the regimen used.<sup>4,5</sup>

##### Empfehlung 25:

Do not offer photodynamic therapy alone for late AMD (wet active). Recommendations from NICE technology appraisals

##### Empfehlung 26:

Ranibizumab, within its marketing authorisation, is recommended as an option for the treatment of wet age-related macular degeneration if:

- all of the following circumstances apply in the eye to be treated:
  - the best-corrected visual acuity is between 6/12 and 6/96

---

<sup>2</sup> At the time of publication (January 2018), bevacizumab did not have a UK marketing authorisation for, and is considered by the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) to be an unlicensed medication in, this indication. The prescriber should follow relevant professional guidance, taking full responsibility for the prescribing decision. Informed consent would need to be obtained and documented. See the General Medical Council's Prescribing guidance: prescribing unlicensed medicines, and the MHRA's guidance on the supply of unlicensed medicinal products ("specials"), for further information. The guideline may inform any decision on the use of bevacizumab outside its UK marketing authorisation but does not amount to an approval of or a recommendation for such use.

<sup>3</sup> Given the guideline committee's view that there is equivalent clinical effectiveness and safety of different anti-VEGF agents (aflibercept, bevacizumab and ranibizumab), comparable regimens will be more cost effective if the agent has lower net acquisition, administration and monitoring costs.

<sup>4</sup> At the time of publication (January 2018), bevacizumab did not have a UK marketing authorisation for, and is considered by the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) to be an unlicensed medication in, this indication. The prescriber should follow relevant professional guidance, taking full responsibility for the prescribing decision. Informed consent would need to be obtained and documented. See the General Medical Council's [Prescribing guidance: prescribing unlicensed medicines](#), and the MHRA's guidance on the [supply of unlicensed medicinal products \("specials"\)](#), for further information. The guideline may inform any decision on the use of bevacizumab outside its UK marketing authorisation but does not amount to an approval of or a recommendation for such use.

<sup>5</sup> Given the guideline committee's view that there is equivalent clinical effectiveness and safety of different anti-VEGF agents (aflibercept, bevacizumab and ranibizumab), comparable regimens will be more cost effective if the agent has lower net acquisition, administration and monitoring costs.

- there is no permanent structural damage to the central fovea
- the lesion size is less than or equal to 12 disc areas in greatest linear dimension
- there is evidence of recent presumed disease progression (blood vessel growth, as indicated by fluorescein angiography, or recent visual acuity changes)

and

- the manufacturer provides ranibizumab with the discount agreed in the patient access scheme (as revised in 2012). [This recommendation is from Ranibizumab and pegaptanib for the treatment of age-related macular degeneration (NICE technology appraisal guidance 155).]

#### Empfehlung 29.:

Aflibercept solution for injection is recommended as an option for treating wet age-related macular degeneration only if:

- it is used in accordance with the recommendations for ranibizumab NICE technology appraisal guidance 155 (re-issued in May 2012 [see recommendation 26]) and
- the manufacturer provides aflibercept solution for injection with the discount agreed in the patient access scheme. [This recommendation is from Aflibercept solution for injection for treating wet age-related macular degeneration (NICE technology appraisal guidance 294).]

#### Empfehlung 30:

People currently receiving aflibercept solution for injection whose disease does not meet the criteria in recommendation 29 should be able to continue treatment until they and their clinician consider it appropriate to stop. [This recommendation is from Aflibercept solution for injection for treating wet age-related macular degeneration (NICE technology appraisal guidance 294).]

Hintergrundinfos:

Siehe Anhang: Abbildung 3, Abbildung 4, Abbildung 5, Abbildung 6

### **Zu Fragestellung 2:**

#### **Empfehlungen Adjunctive therapies**

##### Empfehlung 31:

Do not offer photodynamic therapy as an adjunct to anti-VEGF as first-line treatment for late AMD (wet active).

##### Empfehlung 32:

Only offer photodynamic therapy as an adjunct to anti-VEGF as second-line treatment for late AMD (wet active) in the context of a randomised controlled trial.

##### Empfehlung 33:

Do not offer intravitreal corticosteroids as an adjunct to anti-VEGF for late AMD (wet active).

Hintergrundinfos:

siehe Anhang: Abbildung 7, Abbildung 8, Abbildung 9

Anmerkung:

There are currently licensed treatments for wet AMD and a treatment (**bevacizumab**) which has been used to treat AMD despite not having a marketing authorisation for such use. It is clear that, without authorisation in the product's SPC, **the use of bevacizumab in AMD is off-label**. NICE has previously performed technology appraisals, which are incorporated in this guideline, on the licensed anti-VEGF agents. These recommend **afibercept and ranibizumab** for late AMD (wet active), and commissioners in England and Wales are bound to fund them as a result. **For this guideline**, the committee has considered the published evidence on clinical effectiveness and cost effectiveness of **all treatments for late AMD (wet active), regardless of license status**.

---

## American Academy of Ophthalmology, 2019 [1].

### Age-Related Macular Degeneration

#### Leitlinienorganisation/Fragestellung

American Academy of Ophthalmology entwickelte eine "Preferred Practice Pattern Guideline"

Ziel der LL: to provide guidance for the pattern of practice, not for the case of a particular individual

#### Methodik

##### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium unklar, keine Patientenvertretung;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Keine Informationen zu formalen Konsensusprozesse;
- Externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Literature searches to update the PPP were undertaken in March 2018 and June 2019 in PubMed and the Cochrane Library

##### LoE/GoR

- Application of methods from SIGN and GRADE to grade strength of the total body of evidence and all studies used to form a recommendation are graded for strength of evidence individually

- ◆ All studies used to form a recommendation for care are graded for strength of evidence individually, and that grade is listed with the study citation.
- ◆ To rate individual studies, a scale based on SIGN<sup>1</sup> is used. The definitions and levels of evidence to rate individual studies are as follows:

|      |   |
|------|---|
| I++  | High-quality meta-analyses, systematic reviews of randomized controlled trials (RCTs), or RCTs with a very low risk of bias   |
| I+   | Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias   |
| I-   | Meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a high risk of bias   |
| II++ | High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies<br>High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal |
| II+  | Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal   |
| II-  | Case-control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal   |
| III  | Nonanalytic studies (e.g., case reports, case series)   |

- ◆ Recommendations for care are formed based on the body of the evidence. The body of evidence quality ratings are defined by GRADE<sup>2</sup> as follows:

|                      |  |
|----------------------|--|
| Good quality         | Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect   |
| Moderate quality     | Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate   |
| Insufficient quality | Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate<br>Any estimate of effect is very uncertain |

- ◆ Key recommendations for care are defined by GRADE<sup>2</sup> as follows:

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Strong recommendation        | Used when the desirable effects of an intervention clearly outweigh the undesirable effects or clearly do not   |
| Discretionary recommendation | Used when the trade-offs are less certain—either because of low-quality evidence or because evidence suggests that desirable and undesirable effects are closely balanced |

## Hinweise

Die Leitlinie enthält Informationen zu Wirkstoffen, die nach 2019 von der FDA zugelassen wurden. Es sind keine systematischen Updates der Leitlinie zu diesen Wirkstoffen beschrieben. Die entsprechenden Änderungen wurden extrahiert.

## Empfehlungen

### Neovaskuläre AMD (nAMD)

Anti-VEGF therapies have become first-line therapy for treating and stabilizing most cases of neovascular AMD and a Cochrane systematic review demonstrates the effectiveness of these agents to maintain visual acuity.<sup>167</sup> (*I+, Good quality, Strong recommendation*)

Hintergrundinformation:

With the introduction of the VEGF inhibitors pegaptanib sodium (Macugen®, Eyetech, Inc., Cedar Knolls, NJ) in 2004, off-label bevacizumab (Avastin®, Genentech, Inc., South San Francisco, CA) in 2005, ranibizumab (Lucentis®, Genentech, Inc., South San Francisco, CA) in 2006, and aflibercept (Eylea™, Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY) in 2011, more effective treatments for neovascular AMD exist. The VEGF inhibitors have demonstrated improved visual and anatomic outcomes compared with other therapies.

**Aflibercept** is a pan-VEGF-A and placental growth factor (PGF) blocker approved by the US Food and Drug Administration (FDA) that has been documented to be of similar efficacy to ranibizumab in the head-to-head phase III VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD (VIEW) trials.<sup>168</sup> In these pivotal studies, the currently approved 2-mg dose of aflibercept was administered by intravitreal injection every 4 weeks and every 8 weeks after three monthly loading doses. In the first year, both study arms were similar to 0.5- mg ranibizumab dosed every 4 weeks.

**Bevacizumab** is a full-length monoclonal antibody that binds all isoforms of VEGF. It is FDA approved for intravenous use in the treatment of metastatic colorectal, metastatic breast, and non-small cell lung cancer. Bevacizumab was investigated first as a systemic intravenous treatment for AMD and then as an

intravitreal injection (1.25 mg) before the FDA approved ranibizumab.<sup>169,170</sup> Because preliminary reports appeared favorable, ophthalmologists began to use intravitreal bevacizumab off-label to treat CNV. Comparative trials and uncontrolled case series reported improvements in VA and decreased retinal thickness by optical coherence tomography (OCT) following intravitreal bevacizumab treatment.<sup>171-177</sup> Informed consent information is available on the benefits and risks of intravitreal bevacizumab and its off-label status.<sup>178</sup>

Intravitreal **ranibizumab** (0.5 mg) is FDA approved for the treatment of all subtypes of neovascular AMD, based on results from three double-masked, randomized controlled trials.<sup>179,180</sup> (siehe Anhang Abbildung 10.) Ranibizumab is a recombinant, humanized immunoglobulin G1 kappa isotype therapeutic antibody fragment developed for intraocular use. Ranibizumab binds to and inhibits the biologic activity of all isoforms of human VEGF-A.

The Comparison of AMD Treatment Trials (CATT) was a multicenter clinical trial that compared the safety and effectiveness of bevacizumab with ranibizumab and an individualized dosing regimen (as needed, or PRN) with monthly injections. At 1 year, the CATT study found that ranibizumab and bevacizumab had comparable equivalence VA improvements for monthly dosing.<sup>174</sup> Ranibizumab PRN had similar VA improvements compared with a fixed schedule of monthly injections. Further follow-up at 2 years showed that the two drugs remained comparable in both efficacy and safety, but the PRN arms together did not perform as well in terms of maintaining the visual gains at the end of year 1 compared with the two monthly arms, especially in the bevacizumab PRN group.<sup>183</sup> The CATT 5-year follow-up study demonstrated vision gains during the first 2 years that were not maintained at 5 years. However, 50% of eyes had VA of 20/40 or better, confirming anti-VEGF therapy as a major long-term therapeutic advance for neovascular AMD.<sup>184</sup> Similar results were seen in the 2-year Inhibition of VEGF in Age-related choroidal Neovascularization (IVAN) trial conducted in the United Kingdom.<sup>185,186</sup> (See Glossary.)

Presently, there does not appear to be a significant difference in efficacy between ranibizumab and bevacizumab.<sup>184</sup> A meta-analysis by Nguyen in 2018 of over 8,000 eyes comparing all three drugs concluded that bevacizumab and ranibizumab had equivalent efficacy for bestcorrected visual acuity (BCVA), whereas ranibizumab had greater reduction in central macular thickness, and aflibercept and ranibizumab had comparable efficacy for BCVA and central macular thickness.<sup>187</sup> The review by Chen in 2015 also elicited similar results.<sup>188</sup> The systemic safety data in the CATT and IVAN studies are inconclusive and two Cochrane systematic reviews have also concluded that if a difference in safety between these anti-VEGF drugs exists, it is minimal.<sup>189,190</sup> (I+, Good quality, Strong recommendation) A real world analysis of 13,859 patients found that all three agents improved visual acuity similarly over 1 year.<sup>191</sup>

**Pegaptanib sodium** is a selective VEGF antagonist that binds to the 165 isoform of VEGF-A. It was the first anti-VEGF agent available for treating neovascular AMD. Pegaptanib sodium injection is FDA approved for the treatment of all subtypes of neovascular AMD, with a recommended dosage of 0.3 mg injected every 6 weeks into the vitreous. These recommendations were based on results from two double-masked, randomized controlled trials.<sup>181</sup> (See Table 3.) Unlike the other anti-VEGF agents that are currently available (ranibizumab, aflibercept, and bevacizumab), pegaptanib treatment does not improve VA on average in patients with new-onset neovascular AMD and is rarely used in current clinical practice.

Randomized clinical trials have been performed to study the adjunct use of intravitreal corticosteroids and/or anti-VEGF agents in various drug combinations or with verteporfin PDT, following the publication of results from uncontrolled case series.<sup>192-195</sup> However, the data do not currently support the use of combination therapy with steroids, especially given the long-term side effects of glaucoma and cataract that are associated with corticosteroid use.

The DENALI and MONT BLANC studies (ranibizumab and verteporfin PDT compared with ranibizumab alone) did not show a significant benefit of adding PDT to anti-VEGF therapy in new-onset neovascular AMD.<sup>196,197</sup> (See Glossary.) However, the EVEREST study demonstrated that fewer anti-VEGF injections were needed in combination therapy compared with anti-VEGF monotherapy in eyes with the PCV variant of neovascular AMD.<sup>198</sup> A 2017 meta-analysis and systematic review also concluded that treatment of PCV by PDT combined with ranibizumab is valuable in improving VA and maintaining long-term effectiveness but recommended further study.<sup>199,200</sup> A randomized trial of 310 subjects has shown aflibercept to effectively treat PCV in 85% of patients; 15% required PDT for control.<sup>200</sup> A 2018 metaanalysis of 16 studies by Gao et al compared 587 patients in the monotherapy group with various anti-VEGF agents against 673 patients in the combination group and found no statistically significant difference between groups in mean BCVA, the proportion of patients who gained 15 or more letters, or central retinal thickness at the end of the study.<sup>201</sup> However, combination therapy did require fewer anti-VEGF injections, as noted in other studies with reduced-fluence PDT demonstrating this reduction in number of injections at a statistically significant level as opposed to the standard fluence group.<sup>201</sup>

### **Subfoveal Choroidal Neovascularization**

In addition to intravitreal injections of VEGF inhibitors, verteporfin PDT and thermal laser photocoagulation surgery remain approved options for the treatment of subfoveal lesions. Current practice patterns support the use of anti-VEGF monotherapy for patients with newly diagnosed neovascular AMD and suggest that these other therapies are rarely needed. Photodynamic therapy with verteporfin has FDA approval for the treatment of AMD-related, predominantly classic, subfoveal CNV; treatment trial results are described in Table 3. The efficacy of thermal laser photocoagulation surgery for CNV was studied in the MPS (early 1990s) in a randomized, controlled, multicenter trial.<sup>148-151</sup> The MPS directly treated eyes that had subfoveal lesions using thermal laser surgery,<sup>150</sup> but the outcomes were poor and do not compare with the positive VA benefits found with current anti-VEGF therapy. Thus, thermal laser photocoagulation surgery is no longer recommended for subfoveal CNV treatment.

Table 3 (at the end of this section) summarizes the findings from randomized controlled trials of verteporfin PDT and VEGF inhibitors for the treatment of subfoveal CNV. The entry criteria varied among these studies and may have contributed to the differences among treatment cohorts.

### **Juxtafoveal Choroidal Neovascularization**

Although randomized, controlled clinical trials have not routinely included patients with juxtafoveal CNV, many clinicians extrapolated the data from current trials to consider intravitreal injections of anti-VEGF agent as the primary therapy for juxtafoveal lesions. In the MPS, treatment of well-demarcated juxtafoveal CNV lesions resulted in a small overall treatment benefit.<sup>151</sup> The rates of “persistence” (CNV leakage within 6 weeks of laser photocoagulation surgery) and “recurrence” (CNV leakage more than 6 weeks after laser photocoagulation surgery) were high (80%) at 5 years. After 5 years of follow-up, 52% of eyes treated for juxtafoveal lesions progressed to visual loss of 30 or more letters (quadrupling of the visual angle) compared with 61% of untreated eyes.<sup>151</sup>

### **Extrafoveal Choroidal Neovascularization**

There still remains a possible role for thermal laser surgery treatment in eyes with extrafoveal and peripapillary CNV lesions as defined by the MPS.<sup>148,202</sup> Although photocoagulation of well-demarcated extrafoveal CNV lesions resulted in a substantial reduction in the risk of severe visual loss for the first 2 years, recurrence or persistence occurs in approximately 50% of cases, thus reducing this benefit over the subsequent 3 years of follow-up.<sup>148</sup> After 5 years of follow-up, 48% of eyes treated for extrafoveal lesions progressed to VA loss of 30 or more letters when compared with 62% of untreated eyes.<sup>148</sup> The historical data are important to recognize in current practice patterns, as none of the anti-VEGF or PDT trials included extrafoveal lesions. Practitioners have extrapolated and applied data from the dramatic improvements seen in the treatment of subfoveal lesions to extrafoveal lesions. The current trend is to use anti-VEGF agents in preference to laser photocoagulation surgery. Laser surgery for extrafoveal lesions remains a less commonly used, yet reasonable, therapy. Current therapies that have insufficient data to demonstrate clinical efficacy include radiation therapy, acupuncture, electrical stimulation, macular translocation surgery, and adjunctive use of intravitreal corticosteroids with verteporfin PDT. Therefore, at this time, these therapies are not recommended.

### **Indications for Treatment for Choroidal Neovascularization**

Assessment and treatment plans for non-neovascular and neovascular AMD are listed in Table 4. The criteria for treatment of AMD and the techniques of therapy are described in the aflibercept, bevacizumab, ranibizumab, pegaptanib, MPS, and AREDS literature. Aflibercept, ranibizumab, and pegaptanib-injection product labeling and other literature discuss techniques of intravitreal injection.<sup>181,207,239-241</sup> Recently, conbercept has shown promising results in the management of wet AMD,<sup>242</sup> although it has yet to receive FDA approval for its use. Similarly, abicipar has completed phase II clinical trials and has shown an extended duration of effect with a good safety profile; however, it has not received FDA approval.<sup>243,244</sup> Recently reported results from the HAWK and HARRIER phase III clinical trials showed that **brolocizumab** achieved its primary endpoint of noninferiority of BCVA change compared with aflibercept at week 48. Patients treated with brolocizumab achieved superior reductions in central subfield thickness compared with aflibercept. Fewer patients treated with brolocizumab had sub-retinal fluid, inter-retinal fluid, and sub-RPE fluid. Brolocizumab received FDA approval in October 2019.<sup>245</sup> The Archway phase III study showed that patients receiving a ranibizumab implant had visual acuity gains equivalent to patients receiving monthly ranibizumab injections, and that approximately 98% could receive continuous treatment for six months before requiring a refill or supplemental ranibizumab. This ranibizumab implant received FDA approval in October 2021. A 3 times higher rate of endophthalmitis than monthly injections has been reported, with the majority of these associated with conjunctival erosions or retractions.\*

\*See: Holekamp NM, Campochiaro PA, Chang M, et al. Archway Randomized Phase 3 Trial of the Port Delivery System With Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration, *Ophthalmology* (2021), doi: <https://doi.org/10.106/j.opht.2021.09.016>.

As is the case with most clinical trials, these treatments trials do not provide clear guidance for the management of all patients encountered in clinical practice. To date, the major prospective randomized anti-VEGF treatment trials (Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic CNV in AMD [ANCHOR], Minimally Classic/Occult Trial of the Anti- VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular AMD [MARINA], VIEW, CATT, IVAN, HARBOR) used either a fixed continuous treatment regimen (approximately every 4 or 8 weeks) or an individualized discontinuous treatment regimen (PRN).<sup>168,174,179,180,183,185,186,246</sup>

The PRN regimens using ranibizumab appear to have efficacy and safety comparable to fixed monthly regimens over 1 year of treatment, but they do not maintain the initial visual gains with longer follow-up.<sup>182,255</sup> Caution should be used when dosing PRN bevacizumab, as it may be slightly less effective than other monthly anti-VEGF regimens and other PRN anti-VEGF regimens.<sup>182</sup> Vision gains during the first 2 years of the CATT clinical trials were not maintained at the 5-year follow-up visit, but 50% of the patients maintained a VA of 20/40.<sup>184</sup>

A continuous, variable dosing regimen that attempts to individualize therapy, commonly referred to as “treat and extend,” is frequently used in clinical practice as an alternative to the two treatment approaches above.<sup>248-251</sup> Prospective studies such as Lucentis Compared to Avastin Study (LUCAS) have shown similar efficacy between monthly and treat-and-extend for bevacizumab and ranibizumab.<sup>256</sup>

Subretinal hemorrhages are relatively common in neovascular AMD. Small subretinal hemorrhages are a sign of active CNV or PCV and may be managed with anti-VEGF therapy. For the management of larger submacular hemorrhages, the SST study was inconclusive. Pneumatic displacement procedures, the use of tPA, and/or pars plana vitrectomy have been proposed. The data on management of these larger hemorrhages are inadequate to make a recommendation at this time.<sup>257</sup>

The risks, benefits, and complications of the treatment and the alternatives to it should be discussed with the patient and informed consent should be obtained.<sup>146,258</sup>

**TABLE 4 TREATMENT RECOMMENDATIONS AND FOLLOW-UP FOR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION**

| Recommended Treatment   | Diagnoses Eligible for Treatment | Follow-up Recommendations  |
|---|----------------------------------|--|
| <b>Neovascular AMD</b>  |                                  |  |
| Aflibercept intravitreal injection 2.0 mg as described in published reports <sup>169</sup>  | Macular CNV                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Patients should be instructed to promptly report symptoms suggestive of endophthalmitis, including eye pain or increased discomfort, worsening eye redness, blurred or decreased vision, increased sensitivity to light, or increased number of floaters</li> <li>Return examination approximately 4 weeks after treatment initially; subsequent follow-up and treatment depends on the clinical findings and judgment of the treating ophthalmologist. A maintenance treatment regimen of every 8 weeks has been shown to have results comparable to every 4 weeks in the first year of therapy.</li> <li>Monitoring of monocular near vision (reading/Amsler grid)</li> </ul> |
| Bevacizumab intravitreal injection 1.25 mg as described in published reports <sup>172-177,183,185,240,248</sup><br><br>The ophthalmologist should provide appropriate informed consent with respect to the off-label status. <sup>178</sup> | Macular CNV                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Patients should be instructed to promptly report symptoms suggestive of endophthalmitis, including eye pain or increased discomfort, worsening eye redness, blurred or decreased vision, increased sensitivity to light, or an increased number of floaters.</li> <li>Return examination approximately 4 weeks after treatment initially; subsequent follow-up and treatment depends on the clinical findings and judgment of the treating ophthalmologist</li> <li>Monitoring of monocular near vision (reading/Amsler grid)</li> </ul>  |

|  |  |   |
|--|--|---|
| Ranibizumab intravitreal injection 0.5 mg as recommended in literature <sup>17,47,9,18,19,3,18,5,20,7,2,46,249-251</sup> | Macular CNV  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Patients should be instructed to promptly report symptoms suggestive of endophthalmitis, including eye pain or increased discomfort, worsening eye redness, blurred or decreased vision, increased sensitivity to light, or an increased number of floaters</li> <li>Return examination approximately 4 weeks after treatment initially; subsequent follow-up and treatment depends on clinical findings and judgment of the treating ophthalmologist</li> <li>Monitoring of monocular near vision (reading/Amsler grid)</li> </ul>                    |
| Ranibizumab intravitreal injection 0.5 mg as recommended in literature <sup>17,47,9,18,19,3,18,5,20,7,2,46,249-251</sup> | Macular CNV  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Patients should be instructed to promptly report symptoms suggestive of endophthalmitis, including eye pain or increased discomfort, worsening eye redness, blurred or decreased vision, increased sensitivity to light, or an increased number of floaters.<sup>107</sup></li> <li>Return examination approximately 4 weeks after treatment initially; subsequent follow-up and treatment depends on the clinical findings and judgment of the treating ophthalmologist</li> <li>Monitoring of monocular near vision (reading/Amsler grid)</li> </ul> |
| <b>Less Commonly Used Treatments for Neovascular AMD</b>   |  |   |
| PDT with verteporfin as recommended in the TAP and VIP reports <sup>82,252-254*</sup>                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Macular CNV, new or recurrent, where the classic component is &gt;50% of the lesion and the entire lesion is <math>\leq 5400 \mu\text{m}</math> in greatest linear diameter</li> <li>Occult CNV may be considered for PDT with vision &lt;20/50 or if the CNV is &lt;4 MPS disc areas in size when the vision is &gt;20/50</li> <li>Juxtafoveal CNV is an off-label indication for PDT but may be considered in select cases</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Return examination approximately every 3 months until stable, with retreatments as indicated</li> <li>Monitoring of monocular near vision (reading/Amsler grid)</li> </ul>   |
| Thermal laser photocoagulation surgery as recommended in the MPS reports is rarely used <sup>181,1247</sup>              | <ul style="list-style-type: none"> <li>May be considered for extrafoveal classic CNV, new or recurrent</li> <li>May be considered for juxtapapillary CNV</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Return examination with fluorescein angiography approximately 2-4 weeks after treatment, and then at 4-6 weeks and thereafter depending on the clinical and angiographic findings</li> <li>Retreatments as indicated</li> <li>Monitoring of monocular near vision (reading/Amsler grid)</li> </ul>   |

AMD = Age-Related Macular Degeneration; AREDS = Age-Related Eye Disease Study; CNV = choroidal neovascularization; MPS = Macular Photocoagulation Study; OCT = optical coherence tomography; OCTA = optical coherence tomography angiography; PDT = photodynamic therapy; TAP = Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy; VIP = Verteporfin in Photodynamic Therapy

\* Contraindicated in patients with porphyria or known allergy.

## Complications of Treatment

Possible complications of the four main modalities of treatment for AMD are listed below. Retinal pigment epithelium rips (tears) may occur with or without these treatment modalities, yet this is not a contraindication to continued anti-VEGF therapy.

### Intravitreal Pharmacotherapy

All anti-VEGF treatments may carry theoretical risks for systemic arterial thromboembolic events and increased intraocular pressure, although the results of clinical trials studying these risks remain inconclusive.<sup>259-262</sup> A recent review of the literature concluded that anti-VEGF therapy is safe and effective for neovascular AMD.<sup>263</sup> The risks of intravitreal anti-VEGF agents in pregnant or lactating women have not been studied.<sup>264,265</sup> Intravitreal pharmacotherapy can result in endophthalmitis, noninfectious inflammation, retinal tear, or detachment.

#### Aflibercept injection

- Endophthalmitis (cumulative  $\leq 1.0\%$  over 1 year in VIEW studies)<sup>168</sup>

At 1 year, there were no statistically significant differences in rates of serious systemic adverse events such as death, arteriothrombotic events, or venous thrombotic events between ranibizumab and aflibercept.<sup>168,266</sup>

#### Bevacizumab injection

- Reported safety data are limited by relatively short and variable follow-up periods and by differences in reporting criteria.<sup>267,268</sup>
- Reported ocular adverse events include bacterial endophthalmitis per injection (0.16%), tractional retinal detachments (0.16%), uveitis (0.09%), rhegmatogenous retinal detachment (0.02%), and vitreous hemorrhage (0.16%).<sup>240,269</sup>

The CATT study had limited statistical power to identify any differences in treatment-related adverse events between bevacizumab and ranibizumab. At 1 year, there were no statistically significant differences in rates of death, arteriothrombotic events, or venous thrombotic events for the two drugs. There was a higher rate of serious systemic events (e.g., arteriothrombotic events, venous thrombosis, or gastrointestinal disorders such as hemorrhage) among patients treated with bevacizumab compared with ranibizumab (24% vs. 19%;  $P=0.04$ ), and this statistically significant difference was persistent at 2 years of follow-up.<sup>174,183</sup> The IVAN trial showed greater serum VEGF suppression with bevacizumab but did not show any statistically significant difference in serious systemic adverse events.<sup>185</sup>

### Ranibizumab injection

- Endophthalmitis (cumulative  $\leq 1.0\%$  over 2 years in MARINA study;  $< 1.0\%$  over 1 year in ANCHOR study)
- Retinal detachment or traumatic injury to the lens ( $< 0.1\%$  of treated cases during the first year of treatment)<sup>179,180</sup>

### Pegaptanib sodium injection<sup>270</sup>

- Endophthalmitis (1.3% of treated cases during the first year of treatment)
- Traumatic injury to the lens (0.6% of treated cases during the first year of treatment)
- Retinal detachment (0.7% of treated cases during the first year of treatment)
- Anaphylaxis/anaphylactoid reactions including angioedema (rare; these were reported following FDA approval)

### Verteporfin Photodynamic Therapy

A severe decrease in central vision occurred within 1 week following treatment in 1% to 4% of patients, and may be permanent<sup>182,252,253</sup>

- Infusion site extravasation
- Idiosyncratic back pain during infusion of the drug (1%–2% of patients)<sup>182,252,25</sup>
- Photosensitivity reaction ( $< 3\%$  of patients).<sup>182,252,253</sup> The stated, current recommendations are to avoid direct sunlight for the first 5 days after a treatment.

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

### Thermal Laser Photocoagulation Surgery

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

Thermal laser is no longer recommended for subfoveal CNV. Introduction or enlargement of a pre-existing scotoma, with or without VA loss, is not a complication of thermal laser photocoagulation surgery; rather, it is an anticipated side effect of the treatment. Similarly, recurrence or persistence of CNV, or the development of new CNV and further visual deterioration after adequate thermal laser surgery, is usually a result of the disease process and is not a complication. These realities must be emphasized to the patient and family before treatment.

### Ausgewählte Referenzen:

167. Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS, Krzystolik MG, Hawkins BS. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;3:CD005139.
168. Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2012;119(12):2537- 2548.
179. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006;355(14):1419-1431.
180. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006;355(14):1432-1444.
189. Sarwar S, Clearfield E, Soliman MK, et al. Aflibercept for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2:CD011346.

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 05 of 12, May 2023)  
am 11.05.2023

| # | Suchfrage   |
|---|---|
| 1 | MeSH descriptor: [Macular Degeneration] this term only                                  |
| 2 | MeSH descriptor: [Wet Macular Degeneration] explode all trees                           |
| 3 | (macular AND (degeneration* OR dystroph*)):ti,ab,kw                                     |
| 4 | ((age OR wet OR exudative OR neovascular) AND maculopath*):ti,ab,kw                     |
| 5 | ((AMD OR wAMD OR nAMD OR ARMD OR wARMD OR nARMD) AND macular):ti,ab,kw                  |
| 6 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5  |
| 7 | #6 with Cochrane Library publication date from May 2018 to present, in Cochrane Reviews |

### Systematic Reviews in PubMed am 11.05.2023

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.*

| # | Suchfrage  |
|---|--|
| 1 | Macular Degeneration[mh:noexp]   |
| 2 | Wet Macular Degeneration[mh]   |
| 3 | macular[tiab] AND (degeneration*[tiab] OR dystroph*[tiab])   |
| 4 | (age[tiab] OR wet[tiab] OR exudative[tiab] OR neovascular[tiab]) AND maculopath*[tiab]   |
| 5 | (AMD[tiab] OR wAMD[tiab] OR nAMD[tiab] OR ARMD[tiab] OR wARMD[tiab] OR nARMD[tiab]) AND macular[tiab]  |
| 6 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5   |
| 7 | (#6) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR |

| #  | Suchfrage  |
|----|--|
|    | search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab] AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab]) |
| 8  | (#7) AND ("2018/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])   |
| 9  | (#8) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]  |
| 10 | (#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])  |

### Leitlinien in PubMed am 11.05.2023

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.*

| # | Suchfrage  |
|---|--|
| 1 | Macular Degeneration[mh:noexp]   |
| 2 | Wet Macular Degeneration[mh]   |
| 3 | macular[tiab] AND (degeneration*[tiab] OR dystroph*[tiab])   |
| 4 | (age[tiab] OR wet[tiab] OR exudative[tiab] OR neovascular[tiab]) AND maculopath*[tiab]   |
| 5 | (AMD[tiab] OR wAMD[tiab] OR nAMD[tiab] OR ARMD[tiab] OR wARMD[tiab] OR nARMD[tiab]) AND macular[tiab]  |
| 6 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5   |
| 7 | (#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti]) |
| 8 | (#7) AND ("2018/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])   |
| 9 | (#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])  |

### Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 15.05.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
  
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
  
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

## Referenzen

1. **Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, Fawzi A, Lim JI, Vemulakonda GA, et al.** Age-related macular degeneration Preferred Practice Pattern. *Ophthalmology* 2020;127(1):1-65.
2. **Matonti F, Korobelnik JF, Dot C, Gualino V, Soler V, Mrejen S, et al.** Comparative effectiveness of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapies for managing neovascular age-related macular degeneration: a meta-analysis. *J Clin Med* 2022;11(7):1834.
3. **National Institute for Health and Care Excellence NICE).** Age-related macular degeneration: diagnosis and management [online]. London (GBR): NICE; 2018. [Zugriff: 15.05.2023]. (NICE Guideline; Band NG82). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng82/evidence/full-guideline-pdf-170036251098>.
4. **Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS, Krzystolik MG, Hawkins BS.** Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2019(3):Cd005139. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD005139.pub4>.
5. **Tricco AC, Thomas SM, Lillie E, Veroniki AA, Hamid JS, Pham B, et al.** Anti-vascular endothelial growth factor therapy for age-related macular degeneration: a systematic review and network meta-analysis. *Syst Rev* 2021;10(1):315.
6. **Wang X, Yu C, Yang J, Liu Y, Xu Y, Li W.** Comparison of efficacy and safety between conbercept and ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ophthalmic Res* 2022;65(2):140-151.
7. **Ye L, Jiaqi Z, Jianchao W, Zhaohui F, Liang Y, Xiaohui Z.** Comparative efficacy and safety of anti-vascular endothelial growth factor regimens for neovascular age-related macular degeneration: systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Ther Adv Chronic Dis* 2020;11:2040622320953349.

---

[A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>

[B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

**Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6**

| Verfasser            |   |
|----------------------|---|
| Name der Institution | Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) (Mitglied der AWMF), Retinologische Gesellschaft (RG), Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA) |
| Datum der Erstellung | 1. Juni 2023  |

*(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)*

| Indikation  |
|---|
| ... wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration (AMD).  |
| Fragen zur Vergleichstherapie   |
| Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?<br><i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>   |
| <p>Die Behandlung der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration (nAMD) wurde zuletzt in einer ergänzenden Stellungnahme der ophthalmologischen Fachgesellschaften ausführlich dargestellt [1,2].</p> <p>Nach Sicherung der Diagnose hat bisher eine Therapie mit Hemmstoffen des <i>vascular endothelial growth factor</i> (VEGF) zu erfolgen. Ein zugelassener Wirkstoff hemmt zusätzlich den Wachstumsfaktor Angiopoietin 2. Für die intravitreale operative Medikamentenapplikation (IVOM) ist nach der initialen Therapie eine Festlegung der Wiederbehandlungsstrategie gemäß individueller Kriterien angeraten. Nachdem in den ersten Zulassungsstudien eine Wiederbehandlung mit festen Intervallen zur Kontrolle und Behandlung erfolgte, steht mittlerweile die Anpassung der Behandlungsintervalle in Abhängigkeit von der Aktivität der zugrundeliegenden Gefäßmembran im Vordergrund. Eine Unterbehandlung führt zu schlechteren funktionellen Ergebnissen. Allerdings gehen von jeder operativen Medikamentenapplikation neben dem Aufwand für Patient und Arzt auch Risiken aus, insbesondere die Gefahr einer infektiösen Entzündung mit dem potenziellen irreversiblen Sehverlust. Daher ist der Grundsatz „so viel wie nötig, so wenig wie möglich“ zielführend.</p> <p>In früheren Verfahren der frühen Nutzenbewertung (Aflibercept: A12-19 / BAnz AT 27.06.2013 B3, Brolicizumab: A20-23 / BAnz AT 01.10.2020 B6, Faricimab: A22-110 / BAnz AT 27.04.2023 B3) hatten pharmazeutische Unternehmer keine Studiendaten vorlegen können, in denen die zweckmäßige Vergleichstherapie (Ranibizumab oder Aflibercept) gemäß deren Zulassung oder der jeweils aktuellen medizinischen Fachinformation eingesetzt worden war. Allerdings sehen die Fachinformationen unterschiedliche Wiederbehandlungsstrategien vor und lassen der ärztlichen Therapiefreiheit ausdrücklichen Spielraum [1]. In die Beurteilung, ob eine Wiederbehandlung erfolgen soll, gehen sinnvollerweise viele Parameter wie die Funktion des Partnerauges, der</p> |

Allgemeinzustand, Begleiterkrankungen und die Prognose von Sehfunktion und Lebenserwartung ein.

Zu berücksichtigen ist, dass vergleichende Studien bisher zumeist die Frage einer Nicht-Unterlegenheit („non-inferiority“) bewerten sollten. Statistische Signifikanz ist nicht gleichbedeutend mit einem klinisch relevanten Unterschied [3]. Zudem müssen Verzerrungspotential und Sensitivität (Fallzahlplanung, Studiendesign) berücksichtigt werden.

Eine Reduktion notwendiger Wiederbehandlungen um mindestens 20 oder 30% bei vergleichbarer Wirksamkeit würde im klinischen Alltag durchaus einen relevanten Vorteil bieten. Weil bisher bei allen intravitrealen VEGF-Inhibitoren eine Phase mit regelmäßigen Behandlungen für den Therapiestart vorgesehen ist, ist damit zu rechnen, dass sich relevante Unterschiede an notwendigen IVOM erst mit zunehmender Behandlungsdauer auswirken.

Unterschiede auf seltene sicherheitsrelevante Ereignisse durch Wirkstoffe oder unterschiedlichen Behandlungshäufigkeiten sind nur mit sehr großen Fallzahlen zu belegen. Für die wirtschaftlichen Auswirkungen müssen neben der Prozedur und dem Medikament auch die Kosten der Kontrolluntersuchungen sowie z.B. Fahrtkosten zu den wohnortnahen Kontrollen (führten alle Augenärzte durch) und den teilweise weiter entfernten IVOM (bietet nur ein Teil der Augenärzte an) berücksichtigt werden.

Es gibt Hinweise auf eine jährliche Zunahme der zu behandelnden Patienten mit nAMD [4]. Diese Zunahme wird mit einer früheren Diagnose und dem demographischen Wandel erklärt. In der deutschen Versorgungspraxis findet die IVOM-Therapie im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung statt. Es gibt zudem Selektivverträge, die von Maßnahmen der Qualitätskontrolle und Anreizen zu einem wirtschaftlichen Medikamenteneinsatz getragen werden [5,6]. In Deutschland wird mit einem wesentlichen Anteil auch der nicht zugelassene Wirkstoff Bevacizumab eingesetzt [7,8], für den eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit in randomisierten kontrollierten Studien nachgewiesen wurde [9,10]. Seit 2023 werden zudem die ersten Biosimilar von Ranibizumab eingesetzt [1].

Der Charakter der chronischen Erkrankung bedeutet für die nAMD, dass der Adhärenz eine wesentliche Bedeutung zukommt [11,12]. Registerdaten und nicht-interventionelle Studien belegen, dass im klinischen Alltag eine Unterbehandlung mit schlechteren funktionellen Ergebnissen assoziiert ist [13,14].

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

*(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)*

Basis der Entscheidung über die Behandlungsindikation ist die klinische Untersuchung mit Erhebung der bestkorrigierten Sehschärfe, Untersuchung von vorderem und hinterem Augenabschnitt und die optische Kohärenztomographie (OCT) [1,2]. Für die Bestätigung einer behandlungsbedürftigen Läsion ist initial außerdem eine Fluoreszenz-Angiographie gefordert.

Insbesondere die Untersuchung mit Hilfe der OCT (Banz AT 22.03.2019 B2) liefert hochaufgelöste Bilder der zentralen Netzhaut, in denen nicht nur über die Detektion von Flüssigkeit in und unter der Netzhaut und Veränderungen der entsprechenden Netzhautschichten die Aktivität der nAMD-Läsionen beurteilt werden kann, sondern auch Hinweise auf eine limitierte Visusprognose und einen sinnvollen Therapie-Abbruch gefunden werden können. Neu aufgetretene Blutungen und eine Sehverschlechterung sind weitere Aktivitätskriterien, die auf eine notwendige Wiederbehandlung hinweisen können.

Bisher gibt es keine Belege dafür, dass unterschiedliche Strategien der Wiederbehandlung (PRN: Kontrolle und Wiederbehandlung bei Aktivität, Behandlungsserien, Treat & Extend: Verkürzung oder Verlängerung der Behandlungsintervalle je nach Aktivität) für individuelle Entscheidungen oder Subgruppen der Erkrankung Vorteile bieten. Daher werden verschiedene Behandlungsstrategien als Option in den Fachinformationen ermöglicht.

#### Referenzliste:

1. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG); Retinologische Gesellschaft e. V. (RG); Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA). Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration Stand 15.10.2022. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2023 Feb;240(2):180-189
2. DOG, Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft. "Stellungnahme der DOG, der RG und des BVA zur Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration." *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 237.8 (2020): 995-1003.
3. Ledolter, Johannes, and Randy H. Kardon. "Focus on Data: Statistical Design of Experiments and Sample Size Selection Using Power Analysis." *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 61.8 (2020): 11-11.
4. Brandl, C., et al. "Epidemiology of age-related macular degeneration." *Der Ophthalmologe: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 113.9 (2016): 735-745.
5. Stasch-Bouws, J., et al. "Intravitreale operative Medikamenteneingabe (IVOM)–Qualitätssicherung in WestfalenLippe." *Der Ophthalmologe* (2020): 1-7.
6. Agostini, H., et al. "Gelebte Qualitätssicherung im IVOM-Strukturvertrag der AOK-BW." *Der Ophthalmologe* (2020): 15.
7. Glasser, David B., et al. "Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Cost Savings Achievable with Increased Bevacizumab Reimbursement and Utilization." *Ophthalmology* (2020).
8. Bro, Tomas, et al. "Off-label use of bevacizumab for wet age-related macular degeneration in Europe." *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 258.3 (2020): 503-511.
9. Miller, Joan W. "Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials 2: Introducing Comparative Effectiveness Research." *Ophthalmology* 127.4 (2020): S133-S134.
10. Schmucker, Christine, et al. "A safety review and meta-analyses of bevacizumab and ranibizumab: off-label versus goldstandard." *PLoS One* 7.8 (2012): e42701.
11. Ehlken, Christoph, et al. "Systematic review: non-adherence and non-persistence in intravitreal treatment." *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* (2020): 1-14.
12. Okada, Mali, et al. "Non-adherence or non-persistence to intravitreal injection therapy for neovascular age-related macular degeneration: a mixed-methods systematic review." *Ophthalmology* (2020).
13. Holz, Frank G., et al. "Key drivers of visual acuity gains in neovascular age-related macular degeneration in real life: findings from the AURA study." *British Journal of Ophthalmology* 100.12 (2016): 1623-1628.
14. Nguyen, Vuong, et al. "Outcomes of suspending VEGF inhibitors for neovascular age-related macular degeneration when lesions have been inactive for 3 months." *Ophthalmology Retina* 3.8 (2019): 623-628.