



(21026) BEOVU, Novartis Pharma Schweiz AG

Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Mai 2024

1 Zulassung Swissmedic

BEOVU wurde von Swissmedic per 2. Juni 2022 mit folgender Indikation zugelassen:

„BEOVU wird angewendet bei Erwachsenen zur:

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

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Wirkmechanismus

Die erhöhte Signalgebung über den VEGF-A-Pfad (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor A) ist mit einer pathologischen okularen Angiogenese und einem Netzhautödem verbunden. Brolicizumab bindet mit hoher Affinität an VEGF-A-Isoformen (z.B. VEGF110, VEGF121 und VEGF165) und verhindert so, dass VEGF-A an seine Rezeptoren VEGFR-1 und VEGFR-2 bindet. Durch Inhibierung der Bindung an VEGF-A unterdrückt Brolicizumab die Endothelzell-Proliferation, wodurch die pathologische Neovaskularisierung reduziert und die Gefässpermeabilität verringert werden.

Standard of Care

Neovaskuläre AMD (nAMD oder wAMD) zeichnet sich durch das Wachstum abnormer neuer Blutgefässe (Neovaskularisation) aus der darunterliegenden Aderhaut in den subretinalen Pigmentepithel (RPE)-Raum und den subretinalen Raum aus – choroidale Neovaskularisation (CNV) genannt (Ferris, Fine and Hyman, 1984). Diese Schädigung der Netzhaut führt ohne Behandlung zu fortschreitendem, schwerem und irreversiblen Visusverlust, Metamorphopsie, Skotom, Photopsie und Schwierigkeiten bei der Dunkelanpassung (Shah and Del Priore, 2007, 2009). Ohne Behandlung haben die am stärksten betroffenen Augen innerhalb von 12 Monaten (Blinder et al., 2003) einen schlechten zentralen Visus (20 / 200).

In der Indikation AMD sind LUCENTIS, EYLEA und VABYSMO zugelassen und werden vergütet.

Studienlage

Für die Zulassung von BEOVU relevant waren zwei randomisierte, multizentrische, doppelblinde, aktivkontrollierte Phase-III-Studien (HAWK und HARRIER).

Eingereicht wurden die Resultate der Studien HAWK und HARRIER nach 96 Wochen Behandlung. Neu liegen Daten der Phase-IIIb-Studie TALON vor, in welcher BEOVU im «Treat-to-Control» Behandlungsschema im Vergleich zu EYLEA untersucht wurde.

Auf die Phase-I/II-Studie SEE und die Phase-II-Studie OSPREY wird auch an dieser Stelle nicht eingegangen.

Studie 1 – HAWK / HARRIER

Dugel PU et al. HAWK and HARRIER: ninety-six-week outcomes from the phase 3 trials of brolocizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 128.1 (2021): 89-99.

HAWK war eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, dreiarmlige Phase-III-Studie. HARRIER war eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische zweiarmlige Phase-III-Studie.

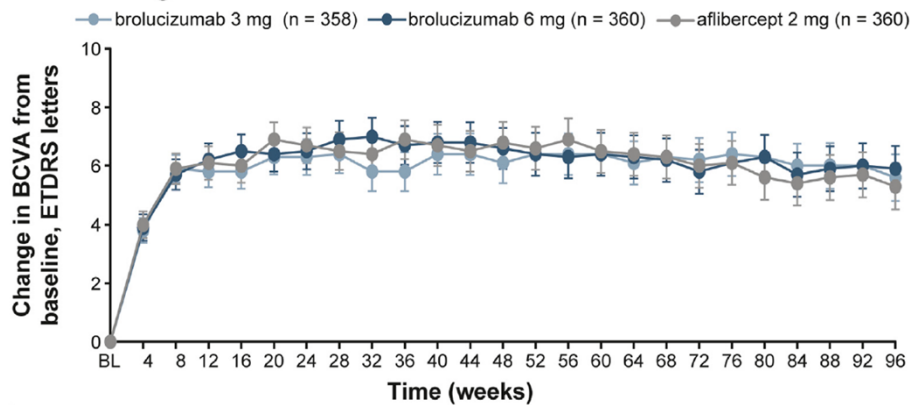
In der HAWK-Studie erhielten die Patienten intravitreale Injektionen mit Brolocizumab in einer Dosis von 3 mg (n=358) oder 6 mg (n=360) oder mit Aflibercept in einer Dosis von 2 mg (n=360). In der HARRIER-Studie erhielten die Patienten intravitreale Injektionen mit Brolocizumab in einer Dosis von 6 mg (n=370) oder mit Aflibercept in einer Dosis von 2 mg (n=369).

Nach Injektionen in den Wochen 0, 4 und 8 (loading phase), wurde Brolocizumab q12w injiziert, sofern keine Krankheitsaktivität festgestellt wurde bzw. q8w, wenn Krankheitsaktivität festgestellt wurde. Daraus resultiert eine dauerhafte Anpassung (ein q12w-/q8w-Regime); Aflibercept wurde gemäss damaliger Fachinformation alle 8 Wochen injiziert.

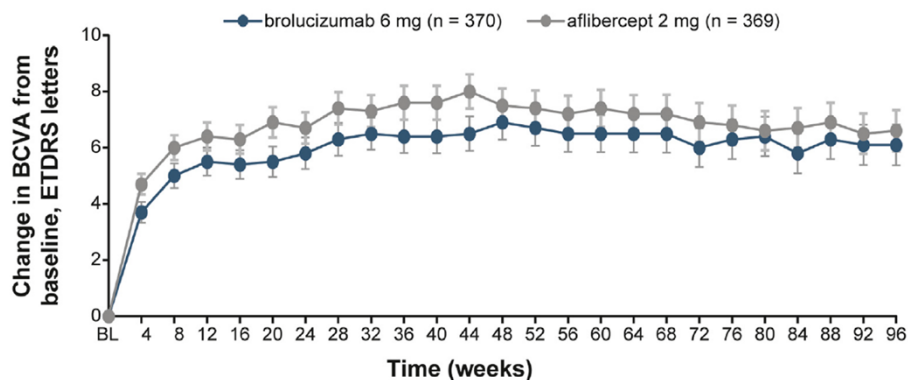
Der primäre Endpunkt sowohl von HAWK als auch von HARRIER war der Nachweis, dass Brolocizumab (q12w/q8w) im Hinblick auf die Veränderung der Sehschärfe (best-corrected visual acuity, BCVA) gemessen mithilfe der ETDRS-Buchstabentafeln vom Ausgangswert bis zur Woche 48 Aflibercept nicht unterlegen ist.

In der HAWK-Studie betrug die mittlere Veränderung der BCVA von Baseline bis Woche 96 5.6 ± 0.79 Buchstaben für Brolocizumab 3 mg, 5.9 ± 0.78 Buchstaben für Brolocizumab 6 mg und 5.3 ± 0.78 Buchstaben für Aflibercept, während sie in der HARRIER-Studie 6.1 ± 0.73 Buchstaben für Brolocizumab 6 mg und 6.6 ± 0.73 Buchstaben für Aflibercept betrug.

BCVA change from baseline to Week 96 - HAWK



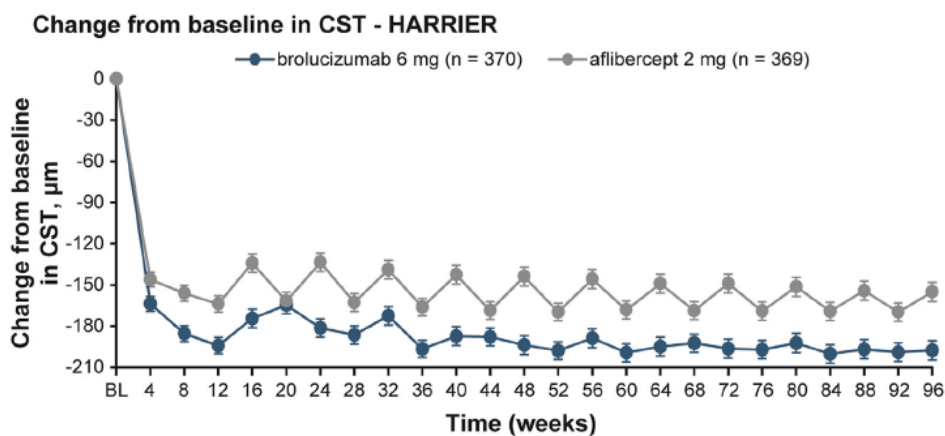
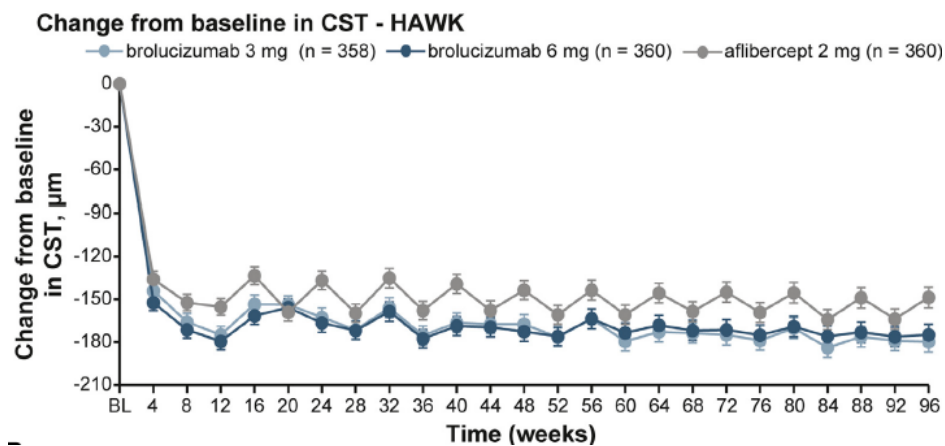
BCVA change from baseline to Week 96 - HARRIER



Als sekundäre Endpunkte wurden die Veränderung der Netzhautdicke und das Vorhandensein von intraretinaler Flüssigkeit und/oder subretinaler Flüssigkeit bewertet.

Veränderung der Netzhautdicke (CST):

In Woche 96 wurde mit Brolucizumab 3 mg und 6 mg im Vergleich zu Aflibercept in der HAWK-Studie eine stärkere Verringerung der CST beobachtet ([Brolucizumab 3 mg]: $-179.7 \mu\text{m}$ vs. $-148.8 \mu\text{m}$; 95%-KI für den Behandlungsunterschied, -50.6 bis $-11.3 \mu\text{m}$; $p=0.0021$; [Brolucizumab 6 mg]: $-174.8 \mu\text{m}$ vs. $-148.7 \mu\text{m}$; 95%-KI für den Behandlungsunterschied, -46.2 bis $-5.9 \mu\text{m}$; $p=0.0115$) und mit Brolucizumab 6 mg gegenüber Aflibercept in HARRIER ($-197.7 \mu\text{m}$ vs. $-155.1 \mu\text{m}$; 95%-KI für den Behandlungsunterschied, -62.0 bis $-23.3 \mu\text{m}$; $p<0.0001$). Die durchschnittliche Veränderung der CST gegenüber dem Ausgangswert in den Wochen 84 bis 96 betrug $-179.7 \mu\text{m}$, $-175.0 \mu\text{m}$ bzw. $-156.4 \mu\text{m}$ für Brolucizumab 3 mg, Brolucizumab 6 mg und Aflibercept in der HAWK-Studie (Brolucizumab 3 mg vs. Aflibercept, $p=0.000$). Aflibercept, $p=0.0176$; Brolucizumab 6 mg versus Aflibercept, $p=0.0629$) und $-198.5 \mu\text{m}$ bzw. $-162.1 \mu\text{m}$ für Brolucizumab 6 mg und Aflibercept in HARRIER ($p=0.0002$).



Intraretinale Flüssigkeit und/oder subretinale Flüssigkeit:

Sowohl in der HAWK- als auch in der HARRIER-Studie wiesen signifikant weniger mit Brolucizumab behandelte Augen in den Wochen 16 und 48 intraretinale Flüssigkeit oder subretinale Flüssigkeit auf. Dieser Unterschied blieb bis Woche 96 bestehen. Der Anteil der Augen mit intraretinaler Flüssigkeit oder subretinaler Flüssigkeit in Woche 96 betrug in der HAWK-Studie 31% für Brolucizumab 3 mg ($p=0.03$), 24% für Brolucizumab 6 mg ($p=0.0001$) und 37% für Aflibercept, während er in der HARRIER-Studie 24% für Brolucizumab 6 mg ($p<0.0001$) und 39% für Aflibercept betrug.

Studie 2 – TALON

Kertes Peter J. et al. 2022: TALON, a Phase IIIb study of brolucizumab versus aflibercept in a matched Treat-and-Extend regimen in patients with neovascular age-related macular degeneration: 32-week primary outcomes. EURETINA 2022 (September 1–4, Hamburg, Germany)

Regillo C et al. 2023 / Tadayoni R et al. 2023: TALON, a phase IIIb study of brolucizumab versus aflibercept in a matched (Treat-and-Extend) regimen in patients with neovascular age-related macular degeneration: 64-week outcomes. Angiogenesis, Exudation, and Degeneration; Virtual Edition February 10–11, 2023.

Zweiarmige, randomisierte, doppel-maskierte, multizentrische Phase-IIIb-Studie

Behandlungsnaive Patienten wurden 1:1 randomisiert auf

- Brolucizumab 6 mg: drei 4-wöchentliche Injektionen und eine 8-wöchige Injektion, gefolgt von einem Treat-to-Control Schema von Woche 16 bis zu Woche 60/62 (n=366)
- Aflibercept 2 mg: drei 4-wöchentliche Injektionen und eine 8-wöchige Injektion, gefolgt von einem Treat-to-Control Schema von Woche 16 bis Woche 60/62 (n=368)

Die co-primären Endpunkte waren die Überlegenheit von Brolucizumab in Bezug auf die Intervalllänge in Woche 32 und die Nicht-Unterlegenheit in Bezug auf die Sehschärfe (BCVA) in Woche 28 und 32.

Die co-primären Endpunkte wurden erreicht, wobei Brolucizumab eine Überlegenheit gegenüber Aflibercept bei der Verteilung des letzten Intervalls ohne Krankheitsaktivität erreichte (q12w: 38.5% vs. 19.8%; q8w: 35.8% vs. 39.9%; q4w: 25.7% vs. 40.2% bei Brolucizumab vs. Aflibercept; $p < 0.0001$) und Nicht-Unterlegenheit gegenüber Aflibercept bei der durchschnittlichen Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert bei W28 und W32 (Brolucizumab +5.2 vs. Aflibercept +5.1 Buchstaben; Differenz 0.1 [95%-KI: -1.3, 1.5; $p < 0.0001$]).

Als sekundäre Endpunkte wurden die Verlängerung des Behandlungsintervalls, die Sehschärfe und die Netzhautdicke bewertet.

Verlängerung des Behandlungsintervalls:

Brolucizumab ist Aflibercept in Bezug auf die Länge des Behandlungsintervalls ohne Krankheitsaktivität signifikant überlegen. Mehr als doppelt so viele Patienten im Brolucizumab-Arm zeigten unter einer 16-wöchentlichen Verabreichung keine Krankheitsaktivität im Vergleich zu Aflibercept: 28.4% vs. 12.2% ($p < 0.0001$). Im Gegenzug war der Anteil Patienten, welche ein 4- oder 8-wöchentliches Behandlungsintervall benötigten unter Aflibercept höher im Vergleich zu Brolucizumab: 41.8% vs. 23.2%.

Sehschärfe:

Der in Woche 32 erreichte Visusgewinn blieb in beiden Studienarmen bis Woche 64 erhalten und war vergleichbar in den beiden Studienarmen: +4.7 (Brolucizumab) vs. +4.9 (Aflibercept); Differenz -0.2 (95%-KI: -1.9, 1.5).

Netzhautdicke:

Brolucizumab erzielte im Vergleich zu Aflibercept in den Wochen 28 und 32 eine stärkere Verringerung der Netzhautdicke im Vergleich zu Baseline. Diese Verbesserung blieb bis Woche 60 und 64 erhalten:

- Woche 28 und 32 vs. Baseline: -166.9 vs. -140.0; Differenz -26.9 (95%-KI: -46.3, -7.5)
- Woche 60 und 64 vs. Baseline: -182.9 vs. -167.5; Differenz -15.4 (95%-KI: -37.6, -6.7)

Sicherheit / Verträglichkeit

Insgesamt 1'088 mit BEOVU behandelte Patienten bildeten die Sicherheitspopulation in den beiden Phase-III-Studien HAWK und HARRIER. Die kumulative Exposition gegenüber BEOVU betrug 96 Wochen und 730 Patienten wurden mit der empfohlenen Dosis von 6 mg behandelt.

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (bei über 5% der mit BEOVU 6 mg behandelten Patienten) waren verminderte Sehschärfe (7.3%), Katarakt (7.0%), Bindehautblutung (6.3%) und Mouches volantes (5.1%).

Seltener auftretende schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die bei weniger als 1% der mit BEOVU 6 mg behandelten Patienten berichtet wurden, waren Endophthalmitis, Erblindung, Verschluss einer Netzhautarterie und Netzhautablösung.

In klinischen Studien wurden unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit intraokularen Entzündungen, einschliesslich retinaler Vaskulitis und retinaler Gefässverschlüsse, bei weiblichen Patienten, die mit BEOVU behandelt wurden, häufiger berichtet als bei männlichen Patienten (z.B. 5.3 % Frauen gegenüber 3.2 % Männern in den HAWK- und HARRIER-Studien).

Post-market Sicherheitsdaten weisen auf das Risiko intraokulärer Entzündungen einschliesslich retinaler Vaskulitis sowie retinaler Gefässverschlüsse unter BEOVU-Behandlung hin. Zur Identifikation

potentieller Risikofaktoren wurden retrospektiv Real-World-Daten von nAMD-Patienten mit bis zu 6 Monaten Behandlung analysiert. Die Ergebnisse dieser Analyse weisen auf ein erhöhtes Risiko für die genannten Ereignisse bei Patienten hin, die bereits eine intraokulare Entzündung und/oder retinalen Gefässverschluss im Jahr vor Beginn der Behandlung mit BEOVU durchgemacht haben.

In einer klinischen Studie der Phase IIIa (MERLIN) traten bei Patienten mit nAMD, die BEOVU alle 4 Wochen als Erhaltungsdosis erhielten, häufiger intraokulare Entzündungen (einschliesslich retinaler Vaskulitis) und retinale Gefässverschlüsse auf als bei Patienten, die BEOVU alle 8 oder 12 Wochen als Erhaltungsdosis in den zulassungsrelevanten klinischen Studien der Phase III (HAWK und HARRIER) erhielten. Das Intervall zwischen zwei Dosen BEOVU während der Erhaltungstherapie sollte nicht weniger als 8 Wochen betragen.

In der Studie TALON war der Anteil an Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis bis Woche 64 im Brolicizumab-Arm höher im Vergleich zum Aflibercept-Arm, insbesondere bei intraokularen Entzündungen (4.4% vs. 1.4%) und der Anteil Patienten mit mindestens einem retinalen Gefässverschluss-Ereignis (1.4% vs. 0.3%). Zwischen Woche 32 und 64 wurden in beiden Studienarmen zwei neue Ereignisse von intraokularen Entzündungen beobachtet.

Trends in the Cumulative Post-Marketing Reporting Rates of Retinal Vasculitis and/or Retinal Vascular Occlusion and Associated Vision Loss with Brolicizumab (Igwe, 2023)

Gemäss einer deskriptiven Analyse der kumulativen Melderaten, die nach der Markteinführung von BEOVU in der Novartis Pharmakovigilanz-Datenbank erfasst wurde, nahmen Melderaten von retinaler Vaskulitis (RV) und retinaler Gefässverschluss (RO) im untersuchten Zeitraum ab:

The RV-alone rates demonstrated an upward trend from May 2020 rising to 5.1 events per 10,000 injections by October 2020, and then remained relatively stable until July 2021. Following that, the rate for RV-alone events increased modestly until October 2021 to 5.6 events per 10,000 injections and then was stable until September 2022. The RO-alone rates increased to 3.4 events per 10,000 injections by January 2021 and remained stable until September 2022. The rates for RV + RO combined events showed an upward trend until December 2020 (7.5 events per 10,000 injections), followed by a plateau until September 2021. From September 2021 onwards, a declining trend in the reporting rates of RV + RO combined events was observed.

Vision loss associated with adverse events of RV and/or RO progressively increased from June 2020 to December 2020 (5.9 events per 10,000 injections) followed by a declining trend until September 2022 to the most recent reporting rate of 4.1 events per 10,000 injections.

Safety Outcomes of Brolicizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration Results From the IRIS Registry and Komodo Healthcare Map

Die Kohorten-Studie schliesst Patienten mit wAMD ein, die in die beiden grossen amerikanischen Praxisdatenbanken eingeschlossen wurden und im Zeitraum vom 08.10.2019 bis 05.06.2020 mindestens eine Brolicizumab-Injektion erhalten hatten. Das Ziel der retrospektiven Analyse war es, die Real-World-Inzidenz von intraokulären Entzündungen (IOI) einschliesslich retinale Vaskulitis (RV) und/oder retinaler Gefässverschluss (RO) zu analysieren und potenzielle Risikofaktoren zu evaluieren.

Es wurden 10'654 bzw. 11'161 Augen aus dem IRIS-Register bzw. der KHM-Datenbank eingeschlossen:

- Die Gesamtinzidenz von IOI und/oder RO betrug 2.4% in beiden Gruppen: 255 von 10'654 und 268 von 11'161 Augen in der IRIS- bzw. Komodo-Gruppe.
- Die Gesamtinzidenz von RV und/oder RO betrug 0.6% (59/10'654 und 63/11'161).
- Bei Patienten mit einer Vorgeschichte von IOI und/oder RO in den 12 Monaten vor Beginn der Behandlung mit Brolicizumab war das Risiko für ein IOI- und/oder RO-Ereignis in den 6 Monaten nach der ersten Brolicizumab-Behandlung erhöht, verglichen mit Patienten ohne IOI und/oder RO Vorgeschichte: 8.7% und 10.6% verglichen mit 2.0% in beiden Datensätzen.
- Die Inzidenzrate war bei Frauen höher als bei Männern: 2.9% und 3.0 (Frauen); 1.3% und 1.4% (Männer).
- Die Mehrheit der RV- und/oder RO-Ereignisse trat nach einer einzigen Brolicizumab-Injektion auf: 50.9% (IRIS-Register) und 55.6% (KHM-Datenbank).

- Die Risikoanalyse zeigte, dass eine IOI und/oder RO in den vorangegangenen 12 Monaten und weibliches Geschlecht unabhängige Risikofaktoren für eine erhöhte Inzidenz eines RV- und/oder RO-Ereignisses waren.
- Das Alter und eine frühere Anti-VEGF-Behandlung waren nicht mit dem Auftreten von RV und/oder RO assoziiert.

Medizinische Leitlinien

The Royal College of Ophthalmologists

Age Related Macular Degeneration Services (2021)

Patient choice of anti-VEGF: aflibercept, ranibizumab or brolocizumab may be used as first line therapy.

Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands

Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration (2022)

Wirksamkeit der Medikamente: Von der EMA zugelassene Originalpräparate sind Ranibizumab (Lucentis®) und Aflibercept (Eylea®), sowie Brolocizumab (BEOVU®) und zuletzt Faricimab (Vabysmo®). Als „off label“ Medikament wurde die Sicherheit von Bevacizumab (Avastin®) untersucht. Für die zugelassenen Medikamente und „off label“ Bevacizumab ist der deutliche patientenrelevante Nutzen und die Wirksamkeit bezüglich des Visus über einen Beobachtungszeitraum von 2 Jahren basierend auf vorliegenden Phase 3 oder Phase 3-ähnlichen Studienergebnissen im Vergleich zum unbehandelten Verlauf nachgewiesen und als vergleichbar zwischen den Medikamenten anzusehen. Hierbei ist aufgrund des Studiendesigns allerdings meist kein direkter Wirksamkeitsvergleich zwischen den genannten Medikamenten für die üblichen Behandlungsstrategien möglich. Auch die klinische Relevanz unterschiedlicher Therapieintervalle ist in zukünftigen Studien noch weiter zu klären. Für die Therapieentscheidung soll zudem das Sicherheitsprofil des jeweiligen Medikaments miteinbezogen werden, da besonders bei Brolocizumab intraokulare Entzündungen beobachtet wurden und für Faricimab noch keine längerfristigen Sicherheitsdaten vorliegen.

UpToDate - Age-related macular degeneration (2023)

Early treatment of wet AMD is associated with better outcomes. In the early stage of the disease, the chance of conversion to wet AMD is less than 5 percent over five years. The chance of conversion to wet AMD increases to approximately 50 percent over five years when the disease is in the "advanced intermediate" stage.

Our approach — For most patients with wet AMD, we initiate treatment with vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors or VEGF-angiopoietin-2 (VEGF-Ang2) inhibitors, specifically intravitreal bevacizumab, ranibizumab, aflibercept, or faricimab. We do not routinely offer brolocizumab, due to the risk of occlusive vasculitis. In rare cases, we may use photodynamic therapy (PDT; polypoidal variety of wet AMD).

VEGF inhibitors — VEGF is a potent mitogen and vascular permeability factor that plays a pivotal role in wet AMD. Anti-VEGF treatments are the main therapies for wet AMD and have revolutionized management due to their ability to limit progression of wet AMD and stabilize, or reverse, visual loss.

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

In den HAWK- und HARRIER-Studien war Brolocizumab in Woche 48 hinsichtlich des Zugewinns an Sehschärfe (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert) Aflibercept nicht unterlegen. Diese BCVA-Zugewinne, blieben bis Woche 96 erhalten, wobei sowohl die Brolocizumab-6-mg-Gruppe als auch die Aflibercept-Gruppe zwischen 5.3 und 6.6 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert zulegen.

In der TALON-Studie war Brolocizumab gegenüber Aflibercept hinsichtlich Behandlungsintervall überlegen und betreffend Sehschärfe nicht unterlegen.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Für BEOVU wurde Nichtunterlegenheit gegenüber EYLEA bezüglich Veränderung der Sehschärfe nachgewiesen. Jedoch weist BEOVU im Vergleich zu EYLEA ein schlechteres Sicherheitsprofil auf. Das BAG geht von einer ähnlichen Wirksamkeit aller VEGF-Inhibitoren aus.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrößen

Die empfohlene Dosis für BEOVU beträgt 6 mg (0.05 ml), verabreicht als intravitreale Injektion, wobei die ersten drei Injektionen im Abstand von 4 Wochen (monatlich) erfolgen. Alternativ können die ersten beiden BEOVU-Dosen im Abstand von 6 Wochen verabreicht werden. Die dritte Dosis kann 6 Wochen später, nach Bewertung der Krankheitsaktivität, verabreicht werden. Dieses alternative Loading Schema wurde nicht in einer klinischen Studie untersucht, sondern beruht auf den Ergebnissen einer in silico Studie.

Nach der letzten Loading-Dosis wird BEOVU alle 12 Wochen (3 Monate) verabreicht. Der Arzt kann die Behandlungsintervalle dann je nach Krankheitsaktivität individuell festlegen, gemessen an der Sehschärfe bzw. den anatomischen Parametern. Das Behandlungsintervall kann auf alle 8 Wochen (2 Monate) angepasst werden; sollte jedoch nicht weniger als alle 8 Wochen (2 Monate) betragen.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

EMA

The European Medicines Agency considered that Beovu was shown to be effective at improving vision in patients with wet AMD and in patients with DME. The safety of Beovu was considered similar to that of medicines of the same type and was considered acceptable. The Agency therefore decided that Beovu's benefits are greater than its risks and it can be authorised for use in the EU.

FDA

The adequate and well controlled studies contained in this submission establish the efficacy of BEOVU (brolocizumab-dbl) injection, 6 mg/ 0.05 mL for the treatment of neovascular (wet) age-related macular degeneration (AMD) when the product is administered intravitreally every 4 weeks (approximately every 28 days) for the first three doses, and then administered at intervals of every 8 weeks or 12 weeks.

Studies RTH258-C001 and RTH258-C002 demonstrated that brolocizumab (6 mg/ 0.05 mL) is not inferior to aflibercept with respect to the change in best-corrected visual acuity (BCVA) from baseline to Week 48. The most common ocular adverse events after treatment with brolocizumab were reduced visual acuity, cataracts, conjunctival hemorrhage, uveitis, and vitreous floaters. These events occurred at rates which are similar to other anti-VEFG intravitreal treatments.

There is a favorable benefit-risk ratio of brolocizumab 6mg/ 0.05 mL in the treatment of neovascular (wet) age-related macular degeneration (AMD).

Beurteilung durch ausländische Institute

G-BA (03.09.2020)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration

- *Ranibizumab oder Aflibercept*

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Brolocizumab wie folgt bewertet:

Für Erwachsene mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen keine Daten vor.

NICE (03.02.2021)

1 Recommendations

- 1.1 *Brolucizumab is recommended as an option for treating wet age-related macular degeneration in adults, only if, in the eye to be treated:*
- *the best-corrected visual acuity is between 6/12 and 6/96*
 - *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 and*
 - *there is recent presumed disease progression (for example, blood vessel growth, as shown by fluorescein angiography, or recent visual acuity changes).*
- It is recommended only if the company provides brolucizumab according to the commercial arrangement.*
- 1.2 *If patients and their clinicians consider brolucizumab to be one of a range of suitable treatments, including aflibercept and ranibizumab, choose the least expensive (taking into account administration costs and commercial arrangements).*
- 1.3 *Only continue brolucizumab in people who maintain an adequate response to therapy. Criteria for stopping should include persistent deterioration in visual acuity and identification of anatomical changes in the retina that indicate inadequate response to therapy.*
- 1.4 *These recommendations are not intended to affect treatment with brolucizumab that was started in the NHS before this guidance was published. People having treatment outside these recommendations may continue without change to the funding arrangements in place for them.*

Why the committee made these recommendations

Usual treatment for age-related macular degeneration is aflibercept and ranibizumab. Clinical trial evidence and a network meta-analysis shows that brolucizumab provides similar overall health benefits to these drugs, and is similarly safe. The total costs (including administration) of brolucizumab are the same or less than those of aflibercept and ranibizumab.

SMC (07.09.2020)

ADVICE: *following a full submission:*

brolucizumab (Beovu®) *is accepted for use within NHSScotland.*

Indication under review: *in adults for the treatment of neovascular (wet) age-related macular degeneration (AMD).*

Non-inferiority of brolucizumab versus another anti-vascular endothelial growth factor medicine was demonstrated for mean change in best corrected visual acuity from baseline to week 48 in two phase III studies in patients with neovascular AMD.

This advice applies only in the context of an approved NHSScotland Patient Access Scheme (PAS) arrangement delivering the cost-effectiveness results upon which the decision was based, or a PAS/list price that is equivalent or lower.

HAS (05.07.2023)

Compte tenu :

- *de la gravité de la maladie et de sa prévalence ;*
- *du besoin médical partiellement couvert ;*
- *de la réponse partielle au besoin identifié :*
 - *l'absence d'impact supplémentaire sur la morbidité,*
 - *l'absence d'impact supplémentaire sur l'organisation des soins,*
 - *un impact supplémentaire démontré sur le parcours de soins (réductions du nombre d'injections par rapport à l'aflibercept),*
 - *l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie des patients ;*

BEOVU 120 mg/ml (brolucizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par BEOVU 120 mg/ml (brolucizumab), solution injectable en flacon et seringue pré-remplie, est :

- *important chez l'adulte, dans le traitement de la dégénérescence liée à l'âge (DMLA) exsudative rétrofovéolaire ;*

- *insuffisant dans les formes extrafovéolaires de la DMLA exsudative pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles.*

La Commission donne :

- *un avis favorable à l'inscription de BEOVU 120 mg/ml (brolucizumab), solution injectable en flacon et seringue préremplie, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications uniquement dans le périmètre retenu et aux posologies de l'AMM ;*
- *un avis défavorable à son inscription dans les formes extrafovéolaires de la DMLA exsudative.*

Compte tenu :

- *de la démonstration, dans une étude de phase IIIb (TALON), comparative, randomisée, en double-aveugle, multicentrique, chez des patients ayant une dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) exsudative rétrofovéolaire et naïfs d'anti-VEGF, ayant comparé le brolucizumab 6 mg à l'aflibercept 2 mg, administrés à intervalles variables en fonction de l'activité de la maladie (8, 12 ou 16 semaines d'intervalle), de :*
 - *la non-infériorité du brolucizumab par rapport à l'aflibercept sur la variation moyenne de la meilleure acuité visuelle (MAVC) à la semaine 32,*
 - *la supériorité du brolucizumab par rapport à l'aflibercept en termes d'augmentation du dernier intervalle de traitement ($p < 0,0001$) avec notamment un pourcentage de patients ayant eu un intervalle de 12 semaines de 38,5 % dans le groupe brolucizumab versus 19,8 % dans le groupe aflibercept ;*
- *de l'absence de démonstration robuste dans cette étude d'une supériorité du brolucizumab par rapport à l'aflibercept sur les critères anatomiques (épaisseurs centrale de la rétine et présence de fluides intra- ou sous-rétiniens) ;*
- *de l'absence de démonstration d'une supériorité du brolucizumab par rapport à l'aflibercept en termes de qualité de vie ;*
- *d'une tolérance comparable à celle des autres anti-VEGF mais comportant un risque supplémentaire d'inflammations intraoculaires, notamment un risque de vascularite rétinienne ou d'occlusion vasculaire rétinienne, nécessitant une recherche des antécédents et un dépistage des inflammations oculaires à l'instauration du traitement, ainsi qu'une surveillance accrue du patient les 3 premiers mois et l'arrêt du traitement en cas de survenue de ces effets indésirables ;*

la Commission considère que BEOVU 120 mg/ml (brolucizumab), solution injectable en flacon et en seringue préremplie, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à EYLEA (aflibercept) dans la prise en charge de la DMLA exsudative rétrofovéolaire.

TLV (30.11.2020)

Das TLV kommt zu dem Schluss, dass die klinische Wirkung in Bezug auf Sehschärfe und Sicherheitsprofil zwischen Beovu und den relevanten Vergleichsalternativen (Eylea, Lucentis und Avastin) vergleichbar ist. Vor diesem Hintergrund stützt sich die gesundheitsökonomische Bewertung von TLV auf einen Kostenvergleich zwischen Beovu und diesen relevanten Vergleichsalternativen. Insgesamt stellt TLV fest, dass die gesamten Arzneimittelkosten für Beovu mit den Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für Eylea übereinstimmen und bei einer Erhaltungsdosis niedriger sind als bei Lucentis. TLV stellt fest, dass die gesamten Arzneimittelkosten für Beovu pro Patient und Jahr im Vergleich zu Avastin bei einer Erhaltungsdosis höher sind.

CADTH (2020)

Using the CADTH base-case reanalyses, brolucizumab would not be considered cost-effective treatment at a willingness-to-pay (WTP) threshold of \$50,000 per quality-adjusted life-year (QALY). The probability of brolucizumab being considered the most cost-effective intervention was 0% at a threshold of \$50,000 per QALY (and even at a threshold of \$100,000 per QALY). Price reductions can improve the cost-effectiveness of brolucizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration (nAMD). At a WTP threshold of \$50,000 per QALY, a respective price reduction of 85% is required for brolucizumab to be considered cost-effective compared to bevacizumab. No price reduction would be required for brolucizumab if bevacizumab was unavailable as a treatment option.

Medizinischer Bedarf

BEOVU stellt eine weniger gut verträgliche Alternative zu den anderen in der SL gelisteten VEGF-Inhibitoren EYLEA, LUCENTIS und VABYSMO dar.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

BEOVU wird aufgrund seines Sicherheitsprofils im Vergleich zu therapeutischen Alternativen immer weniger eingesetzt. Die erforderliche Packung und Dosisstärke sind vorhanden. Das BAG sieht vor, BEOVU weiterhin befristet in die SL aufzunehmen.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- ohne Berücksichtigung eines TQV,
- unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 22. März 2024, Preisen aus allen 9 Referenzländern (A, B, D, DK, F, FI, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 0.97/Euro, Fr. 1.12/GBP, Fr. 0.1304/DKK und Fr. 0.0847/SEK. Daraus resultiert folgender Preis:

	APV (FAP)
1 Fertigspritze, 6 mg	Fr. 652.91

- zu Preisen von:

	FAP	PP
1 Fertigspritze, 6 mg	Fr. 652.91	Fr. 766.70

- mit einer Limitierung:

Befristete Limitation bis 30.04.2027

„Für die Behandlung der exsudativen (feuchten) altersbezogenen Makuladegeneration (AMD). BEOVU darf ausschliesslich durch qualifizierte Ophthalmologen der A-, B- und C-Zentren/Kliniken (gemäss der Liste der Weiterbildungszentren der FMH (<http://www.siwf-register.ch>) zu Lasten der obligatorischen Krankenpflegeversicherung (OKP) angewendet werden.

Ausnahmeregelung: Die Ausbildungskliniken A, B und C sind berechtigt, mit niedergelassenen Ophthalmologen zu kooperieren, um eine patientennahe Versorgung zu gewährleisten.

Die Kooperation geschieht auf einvernehmlicher Basis zwischen beiden Partnern und gemäss folgenden Bedingungen:

a) Die Ausbildungsklinik führt die Erstuntersuchung oder die Bestätigung der Diagnose durch. Dies muss für die Krankenkassen belegt werden.

b) Bei Einigung auf die zugelassene Indikation darf auch der niedergelassene Arzt den Patienten weiterbehandeln.

Die gleichzeitige Behandlung beider Augen eines Patienten bedarf der Bewilligung des Krankenversicherers nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.“

- mit folgender Auflage:

- Die ZulassungsinhaberIn reicht dem BAG rechtzeitig vor Fristablauf ein vollständiges, reguläres Neuaufnahmegesuch ein, so dass das BAG spätestens bis zum Ende der Befristung die Aufnahmebedingungen (Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit) der Arzneimittel erneut beurteilen kann. Ohne Einreichung dieses Gesuchs um Neuaufnahme wird BEOVU nicht mehr in der SL aufgeführt werden.

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 30. April 2027.