



über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

**Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

Aflibercept

Vom 20. März 2014

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	14
4. Verfahrensablauf	14
5. Beschluss	16
6. Anhang	23
6.1. Veröffentlichung im Bundesanzeiger	23
B. Bewertungsverfahren	27
1. Bewertungsgrundlagen	27
2. Bewertungsentscheidung	27
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	27
2.2 Nutzenbewertung	27
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	27
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	27
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	28
2.2.4 Therapiekosten	28
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	29
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	30
2. Ablauf der mündlichen Anhörung	34
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	35
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung	35
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	36
5.1 Stellungnahme der Bayer Vital GmbH	36

5.2	Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA) und der Retinologischen Gesellschaft (RG)	67
5.3	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....	76
5.4	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V., vfa.....	86
D.	Anlagen.....	102
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	102
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	125

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 folgende 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 Wirkstoff Aflibercept hat am 22. November 2012 die Zulassung für das Anwendungsgebiet „Zur Behandlung von Erwachsenen mit neovaskulärer (feuchter) altersbedingter Makuladegeneration“ erhalten und das Arzneimittel mit dem Handelsnamen Eylea[®] wurde am 15. Dezember 2012 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Für diesen Wirkstoff wurde am 1. Februar 2013 zudem eine Zulassung für die Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms in Kombination mit einer Chemotherapie bestehend aus Irinotecan/5-Fluorouracil/Folinsäure (FOLFIRI) erteilt und das Arzneimittel mit diesem Anwendungsgebiet (Handelsname: Zaltrap[®]) am 1. März 2013 in den Verkehr gebracht.

Am 26. August 2013 hat Aflibercept die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Am 23. September 2013, und somit innerhalb von vier Wochen nach Erteilung der Zulassung, wurde ein Dossier gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5 § 8 Nr. 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für den Wirkstoff Aflibercept mit dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet:

„Eylea[®] wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschluss (ZVV).“

beim G-BA eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2014 auf den Internetseiten des G-BA (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 Aflibercept 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 vorgetragenen Stellungnahmen 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 Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Aflibercept 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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Aflibercept (Eylea[®]) gemäß Fachinformation:

Eylea[®] wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschluss (ZVV).

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

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 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 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.

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung von Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschluss (ZVV) ist die Behandlung mit einem der folgenden Wirkstoffe:

Dexamethason (Intravitreales Implantat) oder Ranibizumab.

Dabei sind vom vorliegenden Anwendungsgebiet sowohl Patienten umfasst, bei denen Dexamethason (Intravitreales Implantat) und Ranibizumab in einem Alternativverhältnis stehen, also beide Wirkstoffe gleichermaßen zweckmäßig und geeignet sind, als auch Patienten, bei denen die Therapieoptionen der bestimmten zweckmäßige Vergleichstherapie in einem Ergänzungsverhältnis stehen.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO:

zu 1. Im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel

Für die Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschluss (ZVV) grundsätzlich zugelassene Wirkstoffe:

Glukokortikoide:

Dexamethason (Intravitreales Implantat)

VEGF-Inhibitoren:

Ranibizumab

zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet bei einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems grundsätzlich die Photokoagulation mittels Laser in Betracht.

zu 3. Entsprechende Beschlüsse des G-BA liegen noch nicht vor.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet. Zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschluss (ZVV) stehen für erwachsene Patienten entsprechend dem jeweils zugelassenen Anwendungsgebiet Dexamethason (Intravitreales Implantat) und Ranibizumab zur Verfügung. Bisher liegen keine Ergebnisse direkter Vergleichsstudien zwischen Dexamethason und Ranibizumab bei einem retinalen Zentralvenenverschluss^{2,3} vor. Neben

² Novartis Pharmaceuticals, A 6-month Multicenter, Randomized, Double-masked Phase IIIb-study Comparing the Efficacy and Safety of Ranibizumab Intravitreal Injections Versus Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients With Visual Impairment Due to Macular Edema Following Central Retinal Vein Occlusion (CRVO) : COMRADE-C (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01396083?term=Comrade&rank=2>; letzter Zugriff: 05.03.2014).

³ Novartis Pharmaceuticals, An Open-label, Multi-center, 6-month Extension Study Comparing the Long-term Efficacy and Safety of Lucentis (Ranibizumab) Intravitreal Injections Versus Ozurdex (Dexamethasone) Intravitreal Implant in Patients With Visual Impairment Due to Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion (BRVO) or Central Retinal Vein Occlusion (CRVO) Who Have Completed the Respective Core Study (CRFB002EDE17 or CRFB002EDE18) (<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01580020?term=Ranibizumab+and+dexamethasone+and+CRVO&rank=3>, letzter Zugriff: 05.03.2014).

der Anwendung des VEGF-Inhibitors Ranibizumab stellt in der medizinischen Versorgungspraxis der Einsatz von Dexamethason als intravitreales Implantat nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung der bekannten Nebenwirkungen sowie der patientenindividuellen Erkrankungssituation ebenfalls eine Therapieoption dar.

Die Anwendung von Dexamethason kann zu posterioren subkapsulären Katarakten, Glaukom und sekundären okulären Infektionen führen. Als Kontraindikationen gelten Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, aktive oder vermutete okuläre oder periokuläre Infektionen einschließlich der meisten Viruserkrankungen der Hornhaut und Konjunktiva, wie aktive epitheliale Herpes-Simplex-Keratitis (dendritische Keratitis), Vaccinia-, Varicella- und mykobakterielle Infektionen sowie Pilzkrankungen, ein fortgeschrittenes Glaukom, das mit Arzneimitteln allein nicht adäquat behandelt werden kann, aphake Augen mit Ruptur der posterioren Linsenkapsel und Augen mit Vorderkammer-Intraokularlinse und Ruptur der posterioren Linsenkapsel. Ein vorsichtiger Einsatz ist geboten bei Patienten, die in der Vergangenheit an einem okulären Herpes simplex erkrankt waren, bei mit Antikoagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmern behandelten Patienten sowie bei allen Patienten mit Riss der posterioren Kapsel, z. B. bei denen mit einer posterioren Linse und/oder bei jenen, die einen Irisdefekt (z. B. aufgrund einer Iridektomie) mit oder ohne vorhergehender Vitrektomie haben. Da für letztere das Risiko einer Implantatmigration in die Vorderkammer besteht, darf die Anwendung nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung sowie unter engmaschiger Überwachung auf Anzeichen einer Implantatmigration erfolgen.

Demgegenüber liegen bei der Anwendung von Ranibizumab folgende Gegenanzeigen vor: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, Patienten mit einer bestehenden okulären oder periokulären Infektion bzw. diesbezüglichen Verdacht sowie Patienten mit einer bestehenden schweren intraokularen Entzündung. Warnhinweise gelten unter anderem hinsichtlich einer möglichen Immunogenität durch Ranibizumab sowie beim Auftreten von einer Verminderung der bestmöglich korrigierten Sehschärfe (best corrected visual acuity BCVA) von ≥ 30 Buchstaben im Vergleich zur zuletzt gemessenen Sehstärke, einem intraokularem Druck von ≥ 30 mmHg, einem Einriss der Retina, einer subretinalen Blutung, bei der das Zentrum der Fovea betroffen ist oder die Größe der Blutung $\geq 50\%$ der gesamten betroffenen Läsion beträgt, sowie bei einer durchgeführten oder geplanten intraokularen Operation innerhalb der vergangenen oder kommenden 28 Tage. In diesen Fällen ist die Behandlung zu unterbrechen. Dies gilt auch bei Patienten mit rhegmatogener Netzhautablösung oder Makulalöchern Grad 3 oder 4. Begrenzte Therapieerfahrungen mit Ranibizumab liegen für folgende Patientengruppen vor: Patienten mit Diabetischem Makulaödem infolge eines Typ-I-Diabetes, Patienten, die zuvor bereits intravitreale Injektionen erhalten hatten, Patienten mit aktiven systemischen Infektionen, proliferativer diabetischer Retinopathie oder Patienten mit gleichzeitig bestehenden Augenerkrankungen, wie Netzhautablösung oder Makulaforamen sowie Patienten mit pathologischer Myopie, die sich zuvor einer erfolglosen Photodynamischen Therapie mit Verteporfin (vPDT) unterzogen hatten. Es existieren keine Erfahrungen mit der Anwendung von Ranibizumab bei diabetischen Patienten mit einem HbA1c-Wert über 12% und unkontrolliertem Bluthochdruck. Unter der Behandlung mit Ranibizumab treten systemische Nebenwirkungen auf, die unter anderem nicht-okuläre Hämorrhagien und arterielle thrombembolische Ereignisse umfassen. Vor dem Hintergrund begrenzter Sicherheitsdaten für Patienten mit Makulaödem aufgrund eines retinalen Venenverschlusses und einem Schlaganfall oder transitorischen ischämischen Attacken in der Vorgeschichte sollte die Behandlung dieser Patienten mit Vorsicht erfolgen.

Beide Substanzen weisen unerwünschte Ereignisse auf, die mit der intravitrealen Injektion assoziiert sein können und entsprechender ärztlicher Überwachungs- und Hand-

lungsmaßnahmen bedürfen. Dazu zählen Endophthalmitis, intraokuläre Entzündung, erhöhter intraokulärer Druck sowie Netzhautablösung, Einriss der Retina oder iatrogener traumatischer Katarakt. Bei Patienten mit Makulaödem als Folge eines retinalen Venenverschlusses mit signifikanter retinaler Ischämie wird die intravitreale Injektion von Dexamethason nicht empfohlen. Ebenso liegen hinsichtlich der Anwendung von Ranibizumab für Patienten mit zurückliegenden retinalen Venenverschlüssen, mit ischämischem Venenastverschluss (VAV) bzw. ischämischem Zentralvenenverschluss nur begrenzte Erfahrungen vor. Für Patienten mit retinalen Venenverschlüssen, die klinische Anzeichen eines irreversiblen ischämisch-bedingten Verlustes der Sehfähigkeit zeigen, wird eine Behandlung mit Ranibizumab nicht empfohlen. Die bilaterale Behandlung wurde bei beiden Wirkstoffen nicht untersucht.

Die Anwendung der Photokoagulation mittels Laser wird beim Zentralvenenverschluss nicht empfohlen, da in der Regel bei diesem Makulaödem-Typen keine Visusverbesserung erreicht wird.⁴

Nachdem die Änderungen in § 6 AM-NutzenV durch Artikel 4 Nr. 2 des Dritten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften zum 13. August 2013 in Kraft getreten sind (vgl. BGBl I S. 3108 ff.), wird das sog. Wirtschaftlichkeitskriterium in Kapitel 5 § 6 Nr. 5 VerfO („Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.“) bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht mehr angewendet.

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zum Zeitpunkt der Beschlussfassung liegen keine Ergebnisse aus direkten Vergleichsstudien für Aflibercept, Ranibizumab und Dexamethason vor.

Zusatznutzen von Aflibercept im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Dexamethason (Intravitreales Implantat) oder Ranibizumab

Der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Dexamethason (Intravitreales Implantat) oder Ranibizumab ist nicht belegt.

Begründung:

Es wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Daten für Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dexamethason (Intravitreales Implantat) vorgelegt.

Für den Nachweis eines Zusatznutzens gegenüber Ranibizumab schloss der pharmazeutische Unternehmer drei randomisierte kontrollierte Studien (COPERNICUS, GALILEO und CRUISE) in seinen Studienpool ein. In den Pivotalstudien COPERNICUS und GALILEO wurde Aflibercept, in der Zulassungsstudie CRUISE Ranibizumab jeweils gegen Scheininjektion verglichen. Die Kontrollintervention Scheininjektion verwendet der pharmazeutische Unternehmer als Brückenkompator zur Durchführung eines indirekten Vergleiches. Direkt vergleichende Studien zwischen Aflibercept und Ranibizumab im relevanten Anwendungsgebiet sind zu diesem Zeitpunkt nicht verfügbar.

⁴ Baseline and early natural history report. The Central Vein Occlusion Study. Arch. Ophthalmol. 1993 Aug;111(8):1087-95. [No authors listed].

Studien COPERNICUS und GALILEO

Die der Zulassung von Aflibercept zugrunde liegenden Studien COPERNICUS und GALILEO dienten dem Nachweis der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit einer wiederholten intravitrealen Gabe des Wirkstoffes bei Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschluss (ZVV). Es handelt sich hierbei um randomisierte, mindestens in der 1. Behandlungsphase doppelblinde, kontrollierte Studien mit einem Vergleich der intravitrealen Injektion (IVT) von 2 mg Aflibercept gegen Scheininjektion im Verhältnis 3:2, stratifiziert nach geographischen Regionen und BCVA⁵-Ausgangswerten. Insgesamt wurden 366 Patienten randomisiert, davon 189 Patienten in der COPERNICUS- und 177 Patienten in der GALILEO-Studie. Es wurde jeweils nur ein Auge pro Patient der zugeteilten Intervention unterzogen.

In beiden Studien erfolgte im Anschluss an eine dreiwöchige Screeningphase eine Unterteilung des Untersuchungszeitraumes in drei Abschnitte mit Unterschieden bzgl. der Dauer der Behandlungsphasen und darin vollzogenen Interventionen ab der 24. Behandlungswoche:

Behandlungsphase I (Tag 0 bis Woche 20):

COPERNICUS und GALILEO:

Aflibercept- und Kontroll-Gruppe: fixe monatliche Gabe von 2 mg Aflibercept als IVT oder Scheininjektion, monatliche Kontrolluntersuchungen

Behandlungsphase II (Woche 24 bis 48):

COPERNICUS:

Aflibercept- und Kontroll-Gruppe: gemäß vordefinierter Wiederbehandlungskriterien⁶ (WBK) entweder 2 mg Aflibercept als IVT (bei nicht stabilem Befund: ≥ 1 WBK erfüllt) oder Scheininjektion (bei stabilem Befund: kein WBK erfüllt), jeweils bedarfsadaptiert nach PRN⁷-Schema mit monatlichen Kontrolluntersuchungen

GALILEO:

Aflibercept-Gruppe: gemäß vordefinierter Wiederbehandlungskriterien⁶ entweder Weiterführen der monatlichen Gabe von 2 mg Aflibercept als IVT (bei Verschlechterung: ≥ 1 WBK von 1–3⁶ erfüllt) oder 2 mg Aflibercept als IVT nach dem gleichen Behandlungsschema, welches die Verbesserung hervorgerufen hat (PRN-Schema bei Verbesserung: WBK⁶ 4 erfüllt) oder Scheininjektion (PRN-Schema; stabiler Befund: kein WBK⁶ erfüllt) mit monatlichen Kontrolluntersuchungen

Kontroll-Gruppe: Fortführen der vierwöchigen Scheininjektionen mit monatlichen Kontrolluntersuchungen

In dieser Phase entschied man für die weitere Behandlung zu jeder Visite anhand der vier Wiederbehandlungskriterien über die aktive Behandlung mit Aflibercept oder die Gabe einer Scheininjektion. Davon ausgenommen war lediglich die Kontrollgruppe der GALILEO-Studie.

⁵Best Corrected Visus Acuity (bestkorrigierte Sehschärfe)

⁶Wiederbehandlungskriterien: 1. Zunahme der zentralen Netzhautdicke um $> 50 \mu\text{m}$ in der optischen Kohärenztomografie (OCT) im Vergleich zum niedrigsten zuvor gemessenen Wert; 2. Vorliegen neuer oder persistenter zystischer Veränderungen der Netzhaut oder subretinale Flüssigkeit in der OCT oder persistentes, diffuses Ödem $\geq 250 \mu\text{m}$ im zentralen Subfeld in der OCT; 3. Verlust von ≥ 5 Buchstaben an Sehschärfe im Vergleich zur besten vorhergehenden Messung, zusammen mit jeglicher Zunahme der zentralen Netzhautdicke in der OCT; 4. Zunahme der Sehschärfe zwischen der aktuellen und der letzten Messung um ≥ 5 Buchstaben (GALILEO: ohne Retinaödem im zentralen Subfeld)

⁷Pro Re Nata (bedarfsadaptiert)

Extensionsphase (COPERNICUS: Woche 52 bis 100, GALILEO: Woche 52 bis 76):

COPERNICUS:

Aflibercept- und Kontroll-Gruppe: gemäß vordefinierter Wiederbehandlungskriterien⁶ 2 mg Aflibercept als IVT (≥ 1 WBK⁶ erfüllt), bedarfsadaptiert nach PRN-Schema mit quartalsweisen, bei Bedarf maximal vierwöchigen Kontrolluntersuchungen

GALILEO:

Aflibercept- und Kontroll-Gruppe: gemäß vordefinierter Wiederbehandlungskriterien⁶ entweder 2 mg Aflibercept als IVT (bei Verschlechterung: ≥ 1 WBK⁶ von 1–3 erfüllt) oder 2 mg Aflibercept als IVT nach dem gleichen Behandlungsschema, welches die Verbesserung hervorgerufen hat (PRN-Schema bei Verbesserung: WBK⁶ 4 erfüllt) oder Scheininjektion (bei stabilem Befund: kein WBK⁶ erfüllt) oder Behandlung nach Einschätzung des Prüfarztes, jeweils bedarfsadaptiert nach PRN-Schema mit achtwöchigen Kontrolluntersuchungen

In beiden Studien erfolgte eine Endpunktmessung zu jeder Visite. Als primärer Endpunkt wurde der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen (am Ende der Behandlungsphase I, ohne eine der Datenerhebung vorausgehende Behandlung) untersucht. Als weitere sekundäre Endpunkte wurden in Woche 24 erhoben: mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen, mittlere Veränderung der zentralen retinalen Dicke, Anteil der Patienten mit Entwicklung einer Neovaskularisation, mittlere Veränderung des NEI VFQ-25-Gesamtscore, bei GALILEO zusätzlich mittlere Veränderung des EQ-5D-Gesamtscore. Am Ende der Behandlungsphase II (in Woche 52, ohne eine der Datenerhebung vorausgehende Behandlung) sowie der jeweiligen Extensionsphasen (ohne eine der Datenerhebung vorausgehende Behandlung) wurden die genannten Endpunkte ebenfalls erhoben. Aufgrund der unterschiedlichen Dauer der Extensionsphasen fand in der COPERNICUS-Studie eine abschließende Endpunkterhebung in der Woche 100, in der GALILEO-Studie in der 76. Woche statt.

Sowohl in der COPERNICUS- als auch in der GALILEO-Studie bestand in jeder Studienphase die Möglichkeit zur panretinalen Photokoagulation bei Entwicklung einer klinisch relevanten Neovaskularisation. Hinsichtlich der Begleitmedikation war in beiden Studien die Anwendung von Medikamenten mit lokaler Applikation am Studienauge nicht erlaubt. In der COPERNICUS-Studie betraf das Verbot auch das Nicht-Studienauge.

Studie CRUISE

Die CRUISE-Studie, welche der pharmazeutische Unternehmer als Datengrundlage für die zweckmäßige Vergleichstherapie Ranibizumab in seinen Studienpool eingeschlossen hat, weist ebenfalls ein randomisiertes, kontrolliertes Paralleldesign auf, bei dem eine doppelte Verblindung bis Woche 24 besteht. Die 56-wöchige Studiendauer teilt sich in zwei Behandlungsphasen auf: Behandlungsphase I von Tag 0 bis Woche 20 sowie Behandlungsphase II von Woche 24 bis 48. Im Vorfeld fand eine vierwöchige Screeningphase statt. Auf eine Extensionsphase wurde verzichtet. Jedoch bestand nachfolgend die Möglichkeit einer Teilnahme an der Extensionsstudie HORIZON.

Verglichen wurden hier zwei Interventionsgruppen, die in der Behandlungsphase I 0,3 mg bzw. 0,5 mg Ranibizumab als fixe monatliche IVT erhielten, mit einer Kontrollgruppe, welche in dem gleichen Zeitraum mit Scheininjektionen nach identischem Therapieschema behandelt wurde. Die Untersuchung umfasste 392 Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines ZVV, die den drei Studienarmen in einem 1:1:1-Verhältnis zugeteilt wurden. Für die intravitreale Injektion von Ranibizumab in einer Dosierung von 0,3 mg liegt zurzeit in Deutschland keine Zulassung vor. Wie bei COPERNICUS und GALILEO erfolgte in Behandlungsphase I der CRUISE-Studie der Vergleich von Inter-

vention und Kontrolle nach einem fixen vierwöchigen Applikationsschema und einer primären Endpunktauswertung in Woche 24 unter Verzicht auf eine vorangehende Behandlung vor der Datenerhebung. Während der Behandlungsphase II wurden wie bei den Studien zu Aflibercept die jeweilige Behandlung gemäß prädefinierter Wiederbehandlungskriterien⁸ adaptiert. Diese Kriterien sind jedoch nicht identisch mit denen der Studien COPERNICUS und GALILEO. In den beiden Interventionsarmen erfolgte unter Beibehaltung der jeweiligen Dosisstärke eine Modifikation der Dosierungsintervalle, wenn mindestens ein Wiederbehandlungskriterium⁵ bei den monatlichen Visiten erfüllt war. Im Kontrollarm hingegen wurde unter den gleichen Bedingungen von Scheininjektionen auf die Gabe von 0,5mg Ranibizumab als IVT nach PRN-Schema gewechselt. Als primärer Endpunkt diente die mittlere Veränderung der BCVA (aus 4 Metern Abstand) nach 24 Wochen. Darüber hinaus wurden zum gleichen Zeitpunkt sowie nach 12 Monaten folgende weitere sekundäre Endpunkte erhoben: Anteil der Patienten mit einem Gewinn ≥ 15 Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert, Anteil der Patienten mit einem Verlust < 15 Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert, mittlere Veränderung des BCVA-Score über die Zeit im Vergleich zum Ausgangswert, Anteil der Patienten mit einer zentralen retinalen Dicke $\leq 250\mu\text{m}$ (OCT⁹), mittlere absolute Veränderung der zentralen retinalen Dicke (OCT⁹) über die Zeit im Vergleich zum Ausgangswert sowie mittlere Veränderung des NEI VFQ-25-Subskalen zu Nah- und Fernaktivitäten über die Zeit.

Zu erlaubten Begleittherapien oder Restriktionen bezüglich der Komedikation sind keine Informationen vorhanden.

Der G-BA erachtet die vorgelegten Daten aus den o.g. Studien und den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommenen indirekten Vergleich aus den folgenden Gründen als nicht geeignet für den Nachweis eines Zusatznutzens:

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier keine Daten für Aflibercept bzw. Ranibizumab entsprechend der zugelassenen Behandlungsschemata vor. Damit sind die eingeschlossenen Studien nicht geeignet für einen adäquaten indirekten Vergleich zur Beantwortung der Fragestellung.

In allen drei vom pharmazeutischen Unternehmer eingeschlossenen Studien erfolgt in den ersten 24 Behandlungswochen ein fixes Behandlungsregime von 6 monatlichen IVT-Injektionen. Dieser Zeitraum wurde vom pharmazeutischen Unternehmer für den indirekten Vergleich von Aflibercept mit Ranibizumab herangezogen. Auf einen indirekten Vergleich der über die 24. Behandlungswoche hinausgehenden Untersuchungszeiträume verzichtet er mit der Begründung, dass die vorhandenen Unterschiede in den Kontrollarmen der eingeschlossenen Studien keinen adäquaten indirekten Vergleich ermöglichen. Allerdings spiegelt das Therapieschema der Behandlungsphase I nicht die Vorgaben der für die ärztliche Behandlung maßgeblichen Zulassungen der beiden Wirkstoffe wider. Der pharmazeutische Unternehmer bestätigt die Abweichung und begründet den Einschluss der Studien mit der Vergleichbarkeit der Therapieregime untereinander bis zur Endpunkterhebung in Woche 24 sowie der Verwendung der Scheininjektion als gemeinsamen Komparator.

Beide Substanzen werden gemäß aktuellem Zulassungsstatus initial zunächst im monatlichen Abstand appliziert, bis der funktionelle und morphologische Befund (Aflibercept) bzw. Visus (Ranibizumab) bei drei aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil ist. Basierend auf den zuvor genannten Kriterien ist in der Folge eine Verlängerung der Behandlungsintervalle, ggf. auch eine Unterbrechung der Weiterbehandlung möglich. Für den Fall einer

⁸ Wiederbehandlungskriterien: bestkorrigierte Sehschärfe $\leq 20/40$ auf der Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)-Tafel oder zentrale Foveadicke $\geq 250\mu\text{m}$ in der optischen Kohärenztomografie (OCT).

⁹ optische Kohärenztomografie

ausbleibenden Verbesserung des funktionellen und morphologischen Befundes (Aflibercept) bzw. der Sehschärfe (Ranibizumab) nach den ersten drei Injektionen wird bei beiden Präparaten eine Weiterbehandlung nicht empfohlen. Keiner der zuvor genannten Aspekte wird im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers in Form entsprechender Analysen abgebildet. Damit ist weder eine Aussage zum Anteil der Responder¹⁰ bzw. Non-Responder¹¹ noch eine Abschätzung der Patientenzahl mit zulassungskonformer Behandlung möglich. Auch bleibt ungeklärt, inwieweit die abweichenden zugelassenen Wiederbehandlungskriterien von Aflibercept und Ranibizumab eine Effektmodifikation hinsichtlich Therapieeffektivität und Erkrankungsverlauf bewirken.

Im indirekten Vergleich unterbleibt die Untersuchung von Nebenwirkungen. Der pharmazeutische Unternehmer untersucht ausschließlich die Nutzenendpunkte der Zulassungsstudien der ersten, 24-wöchigen Behandlungsphase. Er begründet sein Vorgehen damit, dass aus der Publikation der Studie CRUISE kein zusammenfassender Gesamtüberblick der Sicherheitsdaten nach 24 und 52 Wochen zu entnehmen sei und somit ein Vergleich dieser Daten mit Ergebnissen der Studien COPERNICUS und GALILEO nicht durchführbar ist. Jedoch ist die Untersuchung von Nebenwirkungen bei der Durchführung eines adäquaten indirekten Vergleichs unerlässlich. Nur so kann eine Bewertung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses einer Intervention erfolgen, um in der Folge eine Gesamtaussage zum Zusatznutzen treffen zu können.

Fazit:

Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie der Stellungnahmen, stellt der G-BA keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dexamethason (Intravitreales Implantat) oder Ranibizumab fest.

Aus Sicht der G-BA mangelt es an einer evidenten Datengrundlage hinsichtlich der Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept. Die mit dem Dossier vorgelegten Unterlagen sind somit zum Beleg des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht hinreichend.

Der Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dexamethason (Intravitreales Implantat) oder Ranibizumab ist damit nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Der G-BA legt die vom IQWiG in der Dossierbewertung angegebenen Zahlen auf Basis der Publikation von Rogers et al.¹² dem Beschluss zugrunde. Die Zahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation beträgt somit ca. 19 600 – 21 200 Patienten.

¹⁰ Patienten mit stabilem Befund bei drei aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen.

¹¹ Patienten mit fehlender Verbesserung nach einer initialen Behandlung mit drei intravitrealen (IVT)-Injektionen in monatlichen Abständen.

¹² Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, Lim LL, Wang JJ, Mitchell P et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia (Ophthalmology 2010; 117(2): 313-319).

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 Eylea® (Wirkstoff: Aflibercept) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. März 2014):

[http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Assessment Report - Variation/human/002392/WC500148631.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002392/WC500148631.pdf)

Eylea® darf nur von einem qualifizierten Augenarzt mit Erfahrung in der Durchführung und Nachsorge intravitrealer Injektionen appliziert werden.

Bleibt eine Verbesserung des funktionellen und morphologischen Befundes im Verlauf der ersten drei Injektionen aus, wird die Fortsetzung der Behandlung nicht empfohlen. Zeigt sich unter monatlicher Behandlung bei drei aufeinanderfolgenden monatlichen Behandlungen ein stabiler funktioneller und morphologischer Befund, sollte abgeklärt werden, ob und in welcher Weise eine Weiterbehandlung erforderlich ist.

Es liegen bislang keine validen Daten für Patienten vor, die mit anderen VEGF-Inhibitoren vorbehandelt wurden.

Die applizierenden Ärzte haben die entsprechend des EPAR ([http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Assessment Report - Variation/human/002392/WC500148631.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002392/WC500148631.pdf), S. 99f.) geforderten und vom pharmazeutischen Unternehmer zur Verfügung zu stellenden Informationen zu berücksichtigen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. März 2014). Aflibercept wird gemäß der Dosierungsangaben der Fachinformation als intravitreale Injektion angewendet.

Kosten der Arzneimittel:

Die Berechnung erfolgte für die Kosten entsprechend des zugelassenen Behandlungsschemas.

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl von Injektionen ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Behandlungsschemata als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet.

Zu Aflibercept: Bei Therapiebeginn wird gemäß Fachinformation die Behandlung mit Aflibercept zunächst im monatlichen Abstand vorgenommen, bis der funktionelle und morphologische Befund bei drei aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil ist. Nach Klärung des Erfordernisses einer Weiterbehandlung kann das Injektionsintervall basierend auf dem funktionellen und morphologischen Verlauf verlängert werden. Daraus ergibt sich ein Verbrauch von 3 bis 12 Injektionen im ersten Behandlungsjahr. Sowohl bei der Behandlungunterbrechung als auch während der Verlängerung der Behandlungsintervalle bis zum Therapieende sollte der funktionelle und morphologische Verlauf weiter kontrolliert werden, um bei einer Verschlechterung die Behandlung wiederaufzunehmen. Die Kontrolltermine sind dabei

anhand des patientenindividuellen Ansprechens festzulegen. Nach den ersten 12 Monaten der Behandlung wird das beschriebene Therapieschema fortgeführt. Das Injektionsintervall kann basierend auf dem funktionellen und morphologischen Verlauf verlängert werden. Somit können zwischen 0 und 12 Injektionen in den Folgejahren erforderlich sein.

Zu Ranibizumab: Nach der Fachinformation erfolgt die Behandlung mit Ranibizumab in Analogie zu dem Injektionsschema für Aflibercept. Im Gegensatz dazu erfolgt hier eine Wiederaufnahme der Behandlung bei Verlust der Sehschärfe. Ferner sind monatliche Kontrolluntersuchungen obligat. Aus diesen Vorgaben ergibt sich somit ebenfalls ein Verbrauch von 3 bis 12 Injektionen im ersten Behandlungsjahr sowie von 0 und 12 Injektionen in den Folgejahren.

Für den Fall einer ausbleibenden Verbesserung des funktionellen und morphologischen Verlaufes bzw. der Sehschärfe nach den ersten drei Injektionen wird bei beiden Präparaten eine Weiterbehandlung nicht empfohlen.

Zu Dexamethason: Laut Fachinformation wird ein einzelnes Implantat intravitreal in das betroffene Auge appliziert. Eine wiederholte Gabe ist zu erwägen, wenn ein Therapieansprechen vorliegt, der Patient jedoch im weiteren Verlauf einen Visusverlust erfährt und nach Auffassung des Arztes von einer Wiederholungsbehandlung profitieren würde, ohne einem signifikanten Risiko ausgesetzt zu sein. Für ein Injektionsintervall von weniger als sechs Monaten sowie eine wiederholte Verabreichung von mehr als zwei Implantaten bei retinalem Venenverschluss liegen nur sehr begrenzte Informationen vor.

Bei Patienten mit dauerhafter Visusverbesserung oder einer durch die Implantatinjektion nicht beeinflussbare Visusverschlechterung sollte keine erneute Behandlung vorgenommen werden.

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen anpassen:

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. Es besteht zum Zeitpunkt des Beschlusses keine Ziffer des einheitlichen Bewertungsmaßstabes EBM für die Behandlungskosten der Injektion, so dass die hierdurch entstehenden Kosten nicht quantifizierbar sind. Der Einsatz der VEGF-Inhibitoren Aflibercept und Ranibizumab unterscheidet sich gegenüber Dexamethason (intravitreales Implantat) hinsichtlich der Anzahl vorzunehmender Injektionen.

Kontrolluntersuchungen, wie z.B. Visuskontrollen, Funduskopie, Fluoreszeinangiographie, Spectral Domain Optische Kohärenz-Tomographie (SD-OCT), sind bei allen Therapieoptionen unerlässlich und fallen in der Regel monatlich an. Dabei ergeben sich bezüglich der entstehenden Kosten keine Unterschiede zwischen den Therapiealternativen.

Die Fachinformation von Aflibercept empfiehlt das Behandlungsintervall auf dem funktionellen und morphologischen Verlauf zu basieren. Das Kontrollintervall soll durch den behandelnden Arzt festgesetzt werden, dieses kann häufiger sein als das Injektionsintervall. Die Kosten für die morphologischen Untersuchungen, z.B. optische Kohärenz-Tomographie OCT, sind zum Zeitpunkt des Beschlusses ebenfalls nicht zu quantifizieren, da diese Untersuchungen bisher nicht im EBM abgebildet sind.

3. Bürokratiekosten

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 pharmazeutische Unternehmer Bayer Vital GmbH hat am 23. September 2013 das Dossier zur Nutzenbewertung beim G-BA fristgerecht eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 Verfo des Wirkstoffs Aflibercept ist der 1. Oktober 2013. Ein Dossier zur formalen Vorprüfung nach 5. Kapitel § 11 Verfo wurde durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt. Eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV wurde nicht angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 24. September 2013 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 24. September 2013 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 Aflibercept beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 23. Dezember 2013 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Januar 2014 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2014.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Februar 2014 statt.

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 11. März 2014 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. März 2014 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	24. September 2013	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	5. November 2013	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	4. Februar 2014	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Februar 2014	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	18. Februar 2014	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
AG § 35a	4. März 2014	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. März 2014	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. März 2014	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. März 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

5. Beschluss

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 (neues Anwendungsgebiet)

Vom 20. März 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 20. März 2014 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. Februar 2014 (BAnz AT 27.03.2014 B4), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Aflibercept in dem Anwendungsgebiet „Behandlung von Erwachsenen mit neovaskulärer (feuchter) altersbedingter Makuladegeneration“ gemäß dem Beschluss vom 6. Juni 2013 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:**

Aflibercept

Beschluss vom: 20. März 2014
In Kraft getreten am: 20. März 2014
BAnz AT 04.04.2014 B2

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Aflibercept (Eylea[®]) wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschluss (ZVV).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Dexamethason (Intravitreales Implantat) oder Ranibizumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dexamethason (Intravitreales Implantat) oder Ranibizumab:

Der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht belegt.

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

Anzahl: ca. 19 600 – 21 200 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 Eylea[®] (Wirkstoff: Aflibercept) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. März 2014):

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002392/WC500148631.pdf

Eylea[®] darf nur von einem qualifizierten Augenarzt mit Erfahrung in der Durchführung und Nachsorge intravitrealer Injektionen appliziert werden.

Bleibt eine Verbesserung des funktionellen und morphologischen Befundes im Verlauf der ersten drei Injektionen aus, wird die Fortsetzung der Behandlung nicht empfohlen. Zeigt sich unter monatlicher Behandlung bei drei aufeinanderfolgenden monatlichen Behandlungen ein stabiler funktioneller und morphologischer Befund, sollte abgeklärt werden, ob und in welcher Weise eine Weiterbehandlung erforderlich ist.

Es liegen bislang keine validen Daten für Patienten vor, die mit anderen VEGF-Inhibitoren vorbehandelt wurden.

Die applizierenden Ärzte haben die entsprechend des EPAR ([http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Assessment Report - Variation/human/002392/WC500148631.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002392/WC500148631.pdf), S. 99f.) geforderten und vom pharmazeutischen Unternehmer zur Verfügung zu stellenden Informationen zu berücksichtigen.

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Aflibercept Erstes Jahr	Monatliche Injektionen, bis funktioneller und morphologischer Befund bei 3 Kontrollen stabil; Wiederaufnahme der Behandlung bei Verschlechterung des Befundes oder Verlängerung des Injektionsabstandes in Abhängigkeit vom Krankheitsverlauf	3 - 12	1	3 - 12
Aflibercept Folgejahre	Wiederaufnahme der Behandlung bei Verschlechterung des funktionellen oder morphologischen Befundes oder Verlängerung des Injektionsabstandes in Abhängigkeit vom Krankheitsverlauf	0 ¹ - 12	1	0 - 12
Ranibizumab Erstes Jahr	Monatliche Injektionen, bis Visus bei 3 Kontrollen konstant; Weiterbehandlung bei Visusverlust	3 - 12	1	3 - 12
Ranibizumab Folgejahre	Weiterbehandlung bei Visusverlust	0 ¹ - 12	1	0 - 12
Dexamethason (Intravitreales Implantat) Erstes Jahr ²	Intravitreale Injektionen, Weiterbehandlung bei Visusverlust (Abstand mindestens 6 Monate)	1 - 2	1	1 - 2
Dexamethason (Intravitreales Implantat) Folgejahre ²	Intravitreale Injektionen, Weiterbehandlung bei Visusverlust (Abstand mindestens 6 Monate)	0 ¹ - 2	1	0 - 2

¹Im Fall des 12-monatigen Fortbestehens eines stabilen Verlaufs Befundes aus dem vorangegangenen Behandlungsjahr fallen im Folgejahr keine weiteren Injektionen an.

² Es liegen keine Erfahrungswerte zur wiederholten Verabreichung von mehr als zwei Implantaten bei retinalem Venenverschluss vor. (Fachinformation Ozurdex®; Stand 05/2013).

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (mg)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Packungen)
Aflibercept	2	4	Erstes Jahr 3 - 12 Folgejahre 0 - 12
Ranibizumab	0,5	2,3	Erstes Jahr 3 - 12 Folgejahre 0 - 12
Dexamethason (Intravitreales Implantat)	0,7	0,7	Erstes Jahr 1 - 2 Folgejahre 0 - 2

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Aflibercept	1 136,22 ³ € 1 050,25 ⁴ €	1 048,45 € [1,80 € ⁵]
Ranibizumab	1 262,96 €	1 201,74 € [1,80 € ⁵ ; 59,42 € ⁶]
Dexamethason (Intravitreales Implantat)	1 395,41 €	1 327,91 € [1,80 € ⁵ ; 65,70 € ⁶]

³ In der Lauer-Taxe als Apothekenabgabepreis (AVP) auf der Basis von Herstellerangaben ausgewiesener Preis.

⁴ Apothekenabgabepreis (AVP) auf Basis des Erstattungsbetrags.

⁵ Rabatt nach § 130 SGB V.

⁶ Rabatt nach § 130a SGB V.

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Aflibercept	Intravitreale Injektion	Nicht quantifizierbar ^{7, 8, 9}	Erstes Jahr 3 - 12 Folgejahre 0 - 12	Nicht quantifizierbar ⁷
Ranibizumab	Intravitreale Injektion	Nicht quantifizierbar ^{7, 9}	Erstes Jahr 3 - 12 Folgejahre 0 - 12	Nicht quantifizierbar ⁷
Dexamethason (Intravitreales Implantat)	Intravitreale Injektion	Nicht quantifizierbar ^{7, 9}	Erstes Jahr 1 - 2 Folgejahre 0 - 2	Nicht quantifizierbar ⁷

⁷ EBM-Ziffer liegt nicht vor.

⁸ Die Fachinformation von Aflibercept empfiehlt das Behandlungsintervall auf den funktionellen und morphologischen Verlauf zu basieren. Das Kontrollintervall soll durch den behandelnden Arzt festgesetzt werden, dieses kann häufiger sein als das Injektionsintervall. Die Kosten für die morphologischen Untersuchungen, z.B. optische Kohärenz Tomographie (OCT), sind zum Zeitpunkt des Beschlusses nicht zu quantifizieren, da ebenfalls nicht im EBM abgebildet.

⁹ Visuskontrollen sind in der Grundpauschale enthalten.

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient ¹⁰
Aflibercept	Erstes Jahr 3 145,35 € - 12 581,40 € Folgejahre 0 € - 12 581,40 €
Ranibizumab	Erstes Jahr 3 605,22 € - 14 420,88 € Folgejahre 0 € - 14 420,88 €
Dexamethason (Intravitreales Implantat)	Erstes Jahr 1 327,91 € - 2 655,82 € Folgejahre 0 € - 2 655,82 €

¹⁰ Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen nicht quantifizierbar.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 20. März 2014 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. März 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

6. Anhang

6.1. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Aflibercept
(neues Anwendungsgebiet)**

Vom 20. März 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 20. März 2014 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. Februar 2014 (BAnz AT 27.03.2014 B4), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Aflibercept in dem Anwendungsgebiet „Behandlung von Erwachsenen mit neovaskulärer (feuchter) altersbedingter Makuladegeneration“ gemäß dem Beschluss vom 6. Juni 2013 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Aflibercept

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Aflibercept (Eylea[®]) wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschlusses (ZV).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Dexamethason (Intravitreales Implantat) oder Ranibizumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dexamethason (Intravitreales Implantat) oder Ranibizumab:

Der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht belegt.

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

Anzahl: ca. 19 600 bis 21 200 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 Eylea[®] (Wirkstoff: Aflibercept) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. März 2014):

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002392/WC500148631.pdf

Eylea[®] darf nur von einem qualifizierten Augenarzt mit Erfahrung in der Durchführung und Nachsorge intravitrealer Injektionen appliziert werden.



Bleibt eine Verbesserung des funktionellen und morphologischen Befundes im Verlauf der ersten drei Injektionen aus, wird die Fortsetzung der Behandlung nicht empfohlen. Zeigt sich unter monatlicher Behandlung bei drei aufeinanderfolgenden monatlichen Behandlungen ein stabiler funktioneller und morphologischer Befund, sollte abgeklärt werden, ob und in welcher Weise eine Weiterbehandlung erforderlich ist.

Es liegen bislang keine validen Daten für Patienten vor, die mit anderen VEGF-Inhibitoren vorbehandelt wurden.

Die applizierenden Ärzte haben die entsprechend des EPAR (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002392/WC500148631.pdf, S. 99f.) geforderten und vom pharmazeutischen Unternehmer zur Verfügung zu stellenden Informationen zu berücksichtigen.

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Aflibercept Erstes Jahr	Monatliche Injektionen, bis funktioneller und morphologischer Befund bei 3 Kontrollen stabil; Wiederaufnahme der Behandlung bei Verschlechterung des Befundes oder Verlängerung des Injektionsabstandes in Abhängigkeit vom Krankheitsverlauf	3 – 12	1	3 – 12
Aflibercept Folgejahre	Wiederaufnahme der Behandlung bei Verschlechterung des funktionellen oder morphologischen Befundes oder Verlängerung des Injektionsabstandes in Abhängigkeit vom Krankheitsverlauf	0 ¹ – 12	1	0 – 12
Ranibizumab Erstes Jahr	Monatliche Injektionen, bis Visus bei 3 Kontrollen konstant; Weiterbehandlung bei Visusverlust	3 – 12	1	3 – 12
Ranibizumab Folgejahre	Weiterbehandlung bei Visusverlust	0 ¹ – 12	1	0 – 12
Dexamethason (Intravitreales Implantat) Erstes Jahr ²	Intravitreale Injektionen, Weiterbehandlung bei Visusverlust (Abstand mindestens 6 Monate)	1 – 2	1	1 – 2
Dexamethason (Intravitreales Implantat) Folgejahre ²	Intravitreale Injektionen, Weiterbehandlung bei Visusverlust (Abstand mindestens 6 Monate)	0 ¹ – 2	1	0 – 2

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (mg)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Packungen)
Aflibercept	2	4	Erstes Jahr 3 – 12 Folgejahre 0 – 12
Ranibizumab	0,5	2,3	Erstes Jahr 3 – 12 Folgejahre 0 – 12
Dexamethason (Intravitreales Implantat)	0,7	0,7	Erstes Jahr 1 – 2 Folgejahre 0 – 2

¹ Im Fall des 12-monatigen Fortbestehens eines stabilen Verlaufs Befundes aus dem vorangegangenen Behandlungsjahr fallen im Folgejahr keine weiteren Injektionen an.

² Es liegen keine Erfahrungswerte zur wiederholten Verabreichung von mehr als zwei Implantaten bei retinalem Venenverschluss vor. (Fachinformation Ozurdex[®]; Stand 05/2013).



Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Aflibercept	1 136,22 ³ €; 1 050,25 ⁴ €	1 048,45 € [1,80 € ⁵]
Ranibizumab	1 262,96 €	1 201,74 € [1,80 € ⁵ ; 59,42 € ⁶]
Dexamethason (Intravitreales Implantat)	1 395,41 €	1 327,91 € [1,80 € ⁵ ; 65,70 € ⁶]

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Aflibercept	Intravitreale Injektion	Nicht quantifizierbar ^{7, 8, 9}	Erstes Jahr 3 – 12 Folgejahre 0 – 12	Nicht quantifizierbar ⁷
Ranibizumab	Intravitreale Injektion	Nicht quantifizierbar ^{7, 9}	Erstes Jahr 3 – 12 Folgejahre 0 – 12	Nicht quantifizierbar ⁷
Dexamethason (Intravitreales Implantat)	Intravitreale Injektion	Nicht quantifizierbar ^{7, 9}	Erstes Jahr 1 – 2 Folgejahre 0 – 2	Nicht quantifizierbar ⁷

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient ¹⁰
Aflibercept	Erstes Jahr 3 145,35 € – 12 581,40 € Folgejahre 0 € – 12 581,40 €
Ranibizumab	Erstes Jahr 3 605,22 € – 14 420,88 € Folgejahre 0 € – 14 420,88 €
Dexamethason (Intravitreales Implantat)	Erstes Jahr 1 327,91 € – 2 655,82 € Folgejahre 0 € – 2 655,82 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 20. März 2014 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. März 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Hecken

³ In der Lauer-Taxe als Apothekenabgabepreis (AVP) auf der Basis von Herstellerangaben ausgewiesener Preis.

⁴ Apothekenabgabepreis (AVP) auf Basis des Erstattungsbetrags.

⁵ Rabatt nach § 130 SGB V.

⁶ Rabatt nach § 130a SGB V.

⁷ EBM-Ziffer liegt nicht vor.

⁸ Die Fachinformation von Aflibercept empfiehlt das Behandlungsintervall auf den funktionellen und morphologischen Verlauf zu basieren. Das Kontrollintervall soll durch den behandelnden Arzt festgesetzt werden, dieses kann häufiger sein als das Injektionsintervall. Die Kosten für die morphologischen Untersuchungen, z. B. optische Kohärenz Tomographie (OCT), sind zum Zeitpunkt des Beschlusses nicht zu quantifizieren, da ebenfalls nicht im EBM abgebildet.

⁹ Visuskontrollen sind in der Grundpauschale enthalten.

¹⁰ Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen nicht quantifizierbar.

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 23. September 2013 ein Dossier zum Wirkstoff Aflibercept eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Januar 2014 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

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"

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Aflibercept (Eylea®) gemäß Fachinformation:

Eylea® wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschluss (ZVV).

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 zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

a) Anwendungsgebiet: Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschluss (ZVV) bei Erwachsenen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Aflibercept \(neues Anwendungsgebiet Makulaödem\)](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Aflibercept (neues Anwendungsgebiet Makulaödem)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Aflibercept
- **Handelsname:** Eylea®
- **Therapeutisches Gebiet:** Makulaödem infolge eines retinalen Zentralvenenverschlusses
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bayer Vital GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.10.2013
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.01.2014
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.01.2014
- **Beschlussfassung:** Mitte März 2014

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO G-BA

Für die Nutzenbewertung werden die nach der Verfahrensordnung des G-BA 5. Kapitel § 17 Abs. 1 Satz 5 VerfO als erforderlich bezeichneten angeforderten Angaben vom pharmazeutischen Unternehmer berücksichtigt. Über die angeforderten Angaben hinausgehende Informationen werden nicht zur Nutzenbewertung berücksichtigt.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2013-10-01-D-080)

- [Modul 1 \(537,0 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-376/2013-09-20_Modul1_Aflibercept.pdf)
- [Modul 2 \(607,2 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-377/2013-09-20_Modul2_Aflibercept.pdf)
- [Modul 3 \(1,3 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-378/2013-09-20_Modul3B_Aflibercept.pdf)
- [Modul 4 \(5,1 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-379/2013-09-20_Modul4B_Aflibercept.pdf)
- [Unterlage nach 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO \(35,3 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-381/2013-10-01-D-080_Unterlage%20nach%205.%20Kapitel%20C2%A7%2017%20Abs.%201%20VerfO_Aflibercept_nAWG.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(261,5 kB, PDF\)](#) (http://www.g-ba.de/downloads/91-1033-83/Informationen%20zur%20zweckm%20Vergleichstherapie_Aflibercept_nAWG.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Aflibercept (Eylea®) (neues Anwendungsgebiet vom 26. August 2013):

Eylea wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschluss (ZVV).

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschluss (ZVV) ist die Behandlung mit einem der folgenden Wirkstoffe:

Dexamethason (Intravitreales Implantat) oder Ranibizumab.

Stand der Information: September 2013

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (Kapitel 5 § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.01.2014 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(343,6 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-380/2013-12-19_A13-36_Aflibercept-Eylea_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-380/2013-12-19_A13-36_Aflibercept-Eylea_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.01.2014
- Mündliche Anhörung: 10.02.2014

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Aflibercept - 2013-10-01-D-080*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III Word \(155,0 kB, Word\)](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2999/Anlage%20III.doc)
(<http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2999/Anlage%20III.doc>)

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.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.01.2014** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Aflibercept - 2013-10-01-D-080* zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. 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 wird am 10.02.2014 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 03.02.2014 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte März 2014). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- Verfahren vom 15.12.2012 (Verfahren abgeschlossen)
(<http://www.g-ba.de/Informationen/nutzenbewertung/50/>)
- Verfahren vom 01.03.2013 (Verfahren abgeschlossen)
(<http://www.g-ba.de/Informationen/nutzenbewertung/61/>)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss



nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 10.02.2014 um 15:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Stand: 27.01.2014

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Bayer Vital GmbH	23.01.2014
Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA), Retinologische Gesellschaft (RG)	22.01.2014
Novartis Pharma GmbH	23.01.2014
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V., vfa	23.01.2014

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Bayer Vital GmbH	Fr. Dr. Dietze Fr. Appelrath Hr. Dr. Hieke Hr. Dr. Bussfeld
Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA), Retinologische Gesellschaft (RG)	Hr. Prof. Dr. Hoerauf Hr. Prof. Dr. Bornfeld
Novartis Pharma GmbH	Hr. Dr. Wismuth Hr. Dr. Rose
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V., vfa	Hr. Dr. Rasch Hr. Dr. Dintsios

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

5.1 Stellungnahme der Bayer Vital GmbH

Datum	23.01.2014
Stellungnahme zu	Aflibercept (Eylea®)
Stellungnahme von	Bayer Vital GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Anmerkung zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Vorbemerkung</p> <p>Laut §6 AM-NutzenV ist die zweckmäßige Vergleichstherapie „regelmäßig zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben“ und es muss vorzugsweise eine Therapie gewählt werden, „die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat“. Weiter heißt es dort, dass für den Fall, dass „mehrere Alternativen für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig“ sind, der Zusatznutzen gegenüber jeder dieser Therapien nachgewiesen werden kann.</p> <p>Der G-BA hat für Aflibercept im Anwendungsgebiet „Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschluss“ als zweckmäßige Vergleichstherapie sowohl Ranibizumab als auch Dexamethason bestimmt.</p> <p>Aus Sicht von Bayer kommt Dexamethason keinesfalls als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage. Nach geltender Rechtslage können nur solche Präparate in die Auswahl alternativer zweckmäßiger Vergleichstherapien einbezogen werden, die (1.) im jeweiligen Anwendungsgebiet regelmäßig als Therapiestandard anzusehen sind und (2.) mit den übrigen in die Auswahl einbezogenen zweckmäßigen Vergleichstherapien gleichwertig (und daher regelmäßig austauschbar) sind. Hierzu verweist Bayer auf ein Rechtsgutachten, das dieser Stellungnahme beigelegt ist (1).</p> <p>An den beiden genannten Voraussetzungen fehlt es hier, da Dexamethason weder als Therapiestandard in der hier relevanten Indikation</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung von Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschluss (ZVV) ist die Behandlung mit einem der folgenden Wirkstoffe:</p> <p>Dexamethason (Intravitreales Implantat) oder Ranibizumab.</p> <p>Dabei sind vom vorliegenden Anwendungsgebiet sowohl Patienten umfasst, bei denen Dexamethason (Intravitreales Implantat) und Ranibizumab in einem Alternativverhältnis stehen, also beide Wirkstoffe gleichermaßen zweckmäßig und geeignet sind, als auch Patienten, bei denen die Therapieoptionen der bestimmten zweckmäßige Vergleichstherapie in einem Ergänzungsverhältnis stehen. (TG, S.4)</p> <p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>noch als gleichwertig und austauschbar mit Ranibizumab qualifiziert werden kann.</p> <p>Im Folgenden wird dargelegt,</p> <ol style="list-style-type: none">1) dass die vom G-BA herangezogene Evidenz nicht geeignet ist, um Dexamethason als zweckmäßige Vergleichstherapie zu begründen,2) dass sich Dexamethason aufgrund des gegenüber Ranibizumab schlechteren Wirkungs- und Nebenwirkungsprofils nicht in der praktischen Anwendung bewährt hat, sodass3) Ranibizumab und Dexamethason nicht als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bewertet werden können. <p>(1) Kommentierung der vom G-BA herangezogenen Evidenz</p> <p>Der G-BA hat in einem Dokument die „Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ (Vorgang: 2013-10-01-D-080 Aflibercept) dargestellt (2). Daraus hat der G-BA – wie der Dossierbewertung des IQWiG zu entnehmen ist – sowohl Ranibizumab als auch Dexamethason als zweckmäßige Vergleichstherapien abgeleitet. Der G-BA hat die folgenden Reviews/ Leitlinien/ ergänzenden Dokumente laut seiner Dokumentati-</p>	<p>wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet. Zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschluss (ZVV) stehen für erwachsene Patienten entsprechend dem jeweils zugelassenen Anwendungsgebiet Dexamethason (Intravitreales Implantat) und Ranibizumab zur Verfügung. Bisher liegen keine Ergebnisse direkter Vergleichsstudien zwischen Dexamethason und Ranibizumab bei einem retinalen Zentralvenenverschluss^{13,14} vor. Neben der Anwendung des VEGF-Inhibitors Ranibizumab stellt in der medizinischen Versorgungspraxis der Einsatz von Dexamethason als intravitreales Implantat nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung der bekannten Nebenwirkungen sowie der patientenindividuellen Erkrankungssituation ebenfalls eine Therapieoption dar. (TG, S. 4f.)</p>

¹³ Novartis Pharmaceuticals, A 6-month Multicenter, Randomized, Double-masked Phase IIIb-study Comparing the Efficacy and Safety of Ranibizumab Intravitreal Injections Versus Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients With Visual Impairment Due to Macular Edema Following Central Retinal Vein Occlusion (CRVO) : COMRADE-C (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01396083?term=Comrade&rank=2>; letzter Zugriff: 05.03.2014).

¹⁴ Novartis Pharmaceuticals, An Open-label, Multi-center, 6-month Extension Study Comparing the Long-term Efficacy and Safety of Lucentis (Ranibizumab) Intravitreal Injections Versus Ozurdex (Dexamethasone) Intravitreal Implant in Patients With Visual Impairment Due to Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion (BRVO) or Central Retinal Vein Occlusion (CRVO) Who Have Completed the Respective Core Study (CRFB002EDE17 or CRFB002EDE18) (<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01580020?term=Ranibizumab+and+dexamethasone+and+CRVO&rank=3>, letzter Zugriff: 05.03.2014).

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>on zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen und die relevanten Teile daraus in seiner Ausarbeitung dargestellt (2). Diese werden im Folgenden kommentiert.</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Braithwaite (2010): Diese als Cochrane Review identifizierte Publikation betrachtet die „Effectiveness and safety of intravitreal anti-VEGF agents in the treatment of CRVO-ME“ und enthält zu Ranibizumab nur die 6-Monats-Daten aus der CRUISE-Studie. Die Behandlung mit Ranibizumab zeigte demnach vielversprechende Ergebnisse in der Kurzzeittherapie des nicht-ischämischen Makulaödems aufgrund eines retinalen Zentralvenenverschlusses. Es wird darauf verwiesen, dass zum Zeitpunkt der Publikation noch keine Follow-up-Daten (nach 6 Monaten) verfügbar waren und keine Daten zur Behandlung des nicht-ischämischen Makulaödems aufgrund eines ZVV vorliegen. Dieses Review ist somit als <u>veraltet</u> zu erachten, denn mittlerweile sind neuere Daten zu Ranibizumab publiziert, die darin noch nicht berücksichtigt wurden.▪ Gewaily (2009): Dieses Cochrane-Review hat die Zielsetzung „to explore the effectiveness and safety of intravitreal steroids in the treatment of CRVO-ME“. Das Fazit der Autoren lautet, dass es aufgrund des Mangels an randomisiert kontrollierten Studien und methodisch guten Beobachtungsstudien nur <u>inadäquate Evidenz für den Einsatz von intravitrealen Steroiden</u> gebe. Diese Aussage liefert keine Begründung für die Bestimmung von Dexamethason als zweckmäßige Vergleichstherapie.▪ Mitry et al (2013): Diese Publikation – ebenfalls ein Cochrane Review – hat die „Efficacy and safety of intravitreal anti-VEGF agents for preserving or improving vision in the treatment of MO secondary to BRVO“ untersucht. Bei der BRVO (branch retinal vein occlusion)	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>handelt es sich aber um eine hier <u>nicht relevante Indikation</u>. Die Ergebnisse des Reviews sind somit zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Indikation ZVV <u>nicht geeignet</u>.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ NICE (2011)/ NICE (2013): Das NICE hat im Jahr 2011 ein Technology Appraisal zu Dexamethason und im Jahr 2013 ein Technology Appraisal zu Ranibizumab veröffentlicht. Das NICE empfiehlt demnach das intravitreale Dexamethason-Implantat als eine Option zur <u>Behandlung eines Makulaödems</u> nach einem retinalen Zentralvenenverschluss. Ranibizumab wird als eine Option zur <u>Behandlung einer Visusbeeinträchtigung</u> aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschlusses empfohlen. Bei Ranibizumab erfolgt damit explizit der Verweis auf die <u>Behandlung der Visusbeeinträchtigung</u>, was bei Dexamethason nicht der Fall ist. Hier liegen also <u>zwei nicht identische Indikationen</u> vor, da die Verbesserung der Visusbeeinträchtigung das primäre Behandlungsziel in der Therapie des Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschlusses mit VEGF-Inhibitoren darstellt. Das Ziel der Therapie mit Dexamethason ist hingegen nur die Visusstabilisierung. Aufgrund der sich hinsichtlich der Therapieziele unterscheidenden relevanten Patientengruppen sind die NICE Technology Appraisals zu Dexamethason und Ranibizumab daher im Ergebnis nicht vergleichbar. 	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung von Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschlusses (ZVV) ist die Behandlung mit einem der folgenden Wirkstoffe:</p> <p>Dexamethason (Intravitreales Implantat) oder Ranibizumab.</p> <p>Dabei sind vom vorliegenden Anwendungsgebiet sowohl Patienten umfasst, bei denen Dexamethason (Intravitreales Implantat) und Ranibizumab in einem Alternativverhältnis stehen, also beide Wirkstoffe gleichermaßen zweckmäßig und geeignet sind, als auch Patienten, bei denen die Therapieoptionen der bestimmten zweckmäßige Vergleichstherapie in einem Ergänzungsverhältnis stehen.</p> <p>Zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschlusses (ZVV) stehen für erwachsene Patienten entsprechend dem jeweils zugelassenen Anwendungsgebiet Dexamethason (Intravitreales Implantat) und Ranibizumab zur Verfügung. Bisher liegen keine Ergebnisse direkter Vergleichsstudien zwischen Dexamethason und Ranibizumab bei einem retinalen Zentralvenenverschlusses^{1,2} vor. Neben der Anwendung des VEGF-Inhibitors Ranibizumab stellt in der medizinischen Versorgungspraxis der Einsatz von Dexamethason als intravitreales Implantat nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung der bekannten Nebenwirkungen sowie der patientenindividuellen Erkrankungssituation ebenfalls eine Therapieoption dar. (TG S. 4f.)</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>▪ Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft et al (2010): Aus der Zusammenfassung der Stellungnahme zur Therapie des Makulaödems beim retinalen Venenverschluss geht eindeutig hervor, dass Ranibizumab als <u>„Therapie erster Wahl“</u> in der Behandlung des Makulaödems erachtet wird. So heißt es wörtlich: „Bezüglich der Wirksamkeit und der Nebenwirkungen sind die VEGF-Inhibitoren Ranibizumab und Bevacizumab <u>den Kortisonpräparaten überlegen</u>. Nach der derzeitigen Studienlage stellt die intravitreale Medikamenteingabe der VEGF-Inhibitoren Ranibizumab oder Bevacizumab zurzeit die <u>Therapie der ersten Wahl</u> zur Behandlung des Makulaödems nach retinalem Venenverschluss dar. [...]“. Dagegen wird Dexamethason deutlich nur als Therapiealternative eingeordnet: „Der Einsatz des Dexamethason-Implantats ist besonders bei fehlendem Ansprechen auf VEGF-Inhibitoren oder bei chronisch-rezidivierendem Verlauf zu erwägen [...]“. Ranibizumab und Dexamethason werden demzufolge <u>nicht als gleichwertige Behandlungsoptionen angesehen</u> und können daher auch <u>nicht als gleichermaßen zweckmäßig</u> betrachtet werden.</p>	<p>Zum Zeitpunkt der Publikation dieser Stellungnahme war für die Therapie eines retinalen Venenverschlusses kein zugelassenes Arzneimittel verfügbar. Sowohl das Dexamethason-Intravitrealimplantat als auch Ranibizumab standen noch vor der Zulassung.</p> <p>Dementsprechend beruhen die Ausführungen in dieser Stellungnahme zwar auf der bis dato publizierten Datenbasis der Zulassungsstudien für die beiden genannten Wirkstoffe, spiegeln jedoch die Situation einer off-label-Anwendung wider. Dies zeigt sich unter anderem in der Empfehlung einer einmaligen intravitrealen Injektion mit den zu diesem Zeitpunkt (noch) nicht zugelassenen VEGF-Inhibitoren Ranibizumab oder Bevacizumab mit monatlichen Kontrollen zur Prüfung der Notwendigkeit weiterer Injektionen sowie dem Hinweis auf eine derzeitige off-label-Therapie. Gleichwohl wird das Dexamethason-Implantat als Therapiealternative besonders bei fehlendem Ansprechen auf VEGF-Inhibitoren oder bei chronisch-rezidivierendem Verlauf eingestuft.</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung von Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschlusses (ZVV) ist die Behandlung mit einem der folgenden Wirkstoffe:</p> <p>Dexamethason (Intravitreales Implantat) oder Ranibizumab.</p> <p>Dabei sind vom vorliegenden Anwendungsgebiet sowohl Patienten umfasst, bei denen Dexamethason (Intravitreales Implantat) und Ranibizumab in einem Alternativverhältnis stehen, also beide Wirkstoffe gleichermaßen zweckmäßig und geeignet sind, als auch Patienten, bei denen die Therapieoptionen der bestimmten zweckmäßige Vergleichstherapie in einem Ergänzungsverhältnis stehen. (TG, S. 4)</p> <p>Zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Maku-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft et al (2012): In der aktualisierten, ergänzenden Fassung der Stellungnahme der Fachgesellschaften zu therapeutischen Strategien heißt es, dass die Therapie mit VEGF-Inhibitoren (Ranibizumab und Bevacizumab) weiterhin als eine erfolgreiche Therapie mit guten Ergebnissen und relativ wenigen Nebenwirkungen gilt. Bezüglich der Therapie mit Steroiden (Dexamethason) werden ausdrücklich die Nachteile wie die sehr häufige (33%) Augeninnendrucksteigerung und die sehr häufige (30%) Kataraktentwicklung genannt. Zudem wird die Patientenpopulation, die für eine Therapie überhaupt infrage kommt, <u>stark eingeschränkt</u>. Ein zurückhaltender Einsatz soll in folgenden Situationen erfolgen: junge Patienten, Aphakie, Pseudophakie mit Vorderkammerlinse, bekannte Steroidresponse, fortgeschrittenes Glaukom, klare Linse. Für Ranibizumab gelten solch umfangreiche Kontraindikationen nicht. Diese Aussagen dokumentieren in eindrucksvoller Weise, dass Dexamethason eben gerade <u>nicht als standardmäßig an-</u> 	<p>laödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschluss (ZVV) stehen für erwachsene Patienten entsprechend dem jeweils zugelassenen Anwendungsgebiet Dexamethason (Intravitreales Implantat) und Ranibizumab zur Verfügung. Bisher liegen keine Ergebnisse direkter Vergleichsstudien zwischen Dexamethason und Ranibizumab bei einem retinalen Zentralvenenverschluss^{1,2} vor. Neben der Anwendung des VEGF-Inhibitors Ranibizumab stellt in der medizinischen Versorgungspraxis der Einsatz von Dexamethason als intravitreales Implantat nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung der bekannten Nebenwirkungen sowie der patientenindividuellen Erkrankungssituation ebenfalls eine Therapieoption dar. (TG, S. 4f.)</p> <p>Gegenüber der Stellungnahme von DOG, BVA und Retinologischen Gesellschaft zur Therapie des Makulaödems beim retinalen Venenverschluss; Stand: 30.04.2010 verzichtet die jüngste Stellungnahme der Fachgesellschaften aus dem Jahr 2012 zu dieser Indikation - das Dexamethason-Implantat und Ranibizumab sind bereits für das Anwendungsgebiet zugelassen- auf eine Klassifikation der Wirkstoffe in Therapieoptionen erster bzw. zweiter Wahl. Es wird darauf verwiesen, dass bisher keine Ergebnisse von Vergleichsstudien zwischen Dexamethason und Ranibizumab bei einem Zentralvenenverschluss vorliegen. Zum Zeitpunkt der Beschlussfassung sind nach wie vor keine publizierten Resultate verfügbar (s. zu 4. in TG, S.4). In der aktuellen Stellungnahme wird in dem Kapitel „Behandlungsstrategie“ ausgeführt, dass die Therapie mit VEGF-Inhibitoren wie Ranibizumab weiterhin als „eine erfolgreiche Therapie mit guten Ergebnissen und relativ wenigen Nebenwirkungen“ gewertet wird. Im gleichen Kapitel erfolgt zu Dexamethason die Einstufung, dass die Entscheidung für eine einmalige intravitreale Implantation von Dexamethason nach ärztlicher Maßgabe unter</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>zuwendende Therapie</u> und <u>nicht als gleichwertige Therapiealternative</u> zu Ranibizumab eingestuft werden kann.</p> <p>(2) Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil und Auswirkungen auf die „praktische Anwendung“ im Versorgungsalltag</p> <p>Nachteile der Therapie mit intravitrealem Dexamethason</p> <p>Der Ausschluss von Dexamethason als mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie begründet sich unter anderem durch die sehr häufig auftretenden erheblichen Nebenwirkungen der Therapie. Als substanztypische Nebenwirkungen sind neben der Bildung von Katarakten vor allem die Entwicklung von Steroidglaukomen (bedingt durch die Augeninnendruckerrhöhung) zu beachten. Da die zuletzt genannte Komplikation einen irreversiblen Sehnervenschaden mit Gesichtsfeldausfällen bis hin zur Erblindung verursachen kann, ist die Erhöhung des Augeninnendrucks mit der Ausbildung eines Steroidglaukoms als eine sehr schwerwiegende Nebenwirkung zu verstehen. Gerade in der Therapie einer Erkrankung, die von vorneherein zu einem erhöhten Anteil Glaukompatienten betrifft und zudem selbst ein Sekundärglaukom verursachen kann, sollte die Gabe eines Medikaments, das bei ca. einem Drittel der behandelten Patienten Augendruckerrhöhungen hervorruft, nur zurückhaltend indiziert werden. Eine weitere Problematik ist, dass – anders als unter systemischer oder lokaler Kortisongabe – ein „Absetzen“ des Medikamentes nur durch die Entfernung des Implantats mit-samt dem Glaskörper des Auges möglich ist.</p> <p>Im Rahmen der GENEVA-Studie entwickelten 33% der mit Dexamethason behandelten Patienten Nebenwirkungen, die zu einer Abgabe von Dexamethason als Vergleichstherapie führen könnten.</p>	<p>Berücksichtigung der bekannten Nebenwirkungen sowie der patientenindividuellen Erkrankungssituation ebenfalls eine Therapieoption darstellt. Dieser Aspekt wurde vonseiten der Fachexperten in der mündlichen Anhörung nochmals erläutert.</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung von Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschluss (ZVV) ist die Behandlung mit einem der folgenden Wirkstoffe:</p> <p>Dexamethason (Intravitreales Implantat) oder Ranibizumab.</p> <p>Dabei sind vom vorliegenden Anwendungsgebiet sowohl Patienten umfasst, bei denen Dexamethason (Intravitreales Implantat) und Ranibizumab in einem Alternativverhältnis stehen, also beide Wirkstoffe gleichermaßen zweckmäßig und geeignet sind, als auch Patienten, bei denen die Therapieoptionen der bestimmten zweckmäßige Vergleichstherapie in einem Ergänzungsverhältnis stehen. (TG, S. 4)</p> <p>Bisher liegen keine Ergebnisse direkter Vergleichsstudien zwischen Dexamethason und Ranibizumab bei einem retinalen Zentralvenenverschluss^{1,2} vor. Neben der Anwendung des VEGF-Inhibitors Ranibizumab stellt in der medizinischen Versorgungspraxis der Einsatz von Dexamethason als intravitreales Implantat nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung der bekannten Nebenwirkungen sowie der patientenindividuellen Erkrankungssituation ebenfalls eine Therapieoption dar.</p> <p>Die Anwendung von Dexamethason kann zu posterioren subkapsulären Katarakten, Glaukom und sekundären okulären Infektionen führen. Als</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>thason behandelten Augen Drucksteigerungen von mindestens 10mmHg, zum Teil stieg der Augeninnendruck auf über 35mmHg (Normwert 10-21mmHg). Die höchsten Augeninnendruckwerte wurden an Tag 60, also zum Zeitpunkt der stärksten Medikamentenaktivität gemessen. Bereits nach Eingabe des ersten Implantates benötigten 25-28% der Patienten drucksenkende Augentropfen, weitere 10% nach der zweiten Implantation („an additional 10.3% of patients initiated IOP-lowering medications after the second treatment.“), 1,1% der Patienten benötigten eine operative Drucksenkung. Nahezu jeder vierte Patient erhielt aufgrund von Nebenwirkungen bzw. Sicherheitsbedenken keine zweite Injektion; die genauen Gründe sind leider nicht dargelegt. 20-30% der Patienten entwickelten im Beobachtungszeitraum eine Katarakt.</p> <p>Die Ergebnisse der Studien zu Dexamethason zeigen deutlich, dass sich der Visus der Patienten nur zu Beginn der Therapie, d.h. in den ersten zwei Monaten nach Implantation verbessert. Anschließend verschlechtert sich der Visus so stark, dass er nach sechs Monaten wieder auf dem Niveau des Ausgangsvisus liegt. Aufgrund der beschriebenen starken Nebenwirkungen kann Dexamethason aber bei Weitem nicht so häufig implantiert werden wie notwendig wäre (d.h. ca. alle zwei Monate), um die gewünschten – wie mit der Anti-VEGF-Therapie erzielbaren – Wirksamkeitsergebnisse zu erreichen. Es besteht daher eine deutliche Diskrepanz zwischen dem Implantationsintervall von sechs Monaten und der Wirkdauer von zwei Monaten (siehe hierzu ausführlich Abschnitt 3.1.2 im Dossier zur Nutzenbewertung). Außerdem ist zu beachten, dass die Implantation des Dexamethason-Implantats eine deutlich stärkere Nadel (22 vs. 30G) benötigt als die Anti-VEGF-Injektion. Diese verursacht ein stärkeres Trauma und limitiert ebenfalls die Anzahl der möglichen Folgeinjektionen. Mit Dexamethason steht daher ein nur po-</p>	<p>Kontraindikationen gelten Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, aktive oder vermutete okuläre oder periokuläre Infektionen einschließlich der meisten Viruserkrankungen der Hornhaut und Konjunktiva, wie aktive epitheliale Herpes-Simplex-Keratitis (dendritische Keratitis), Vaccinia-, Varicella- und mykobakterielle Infektionen sowie Pilzkrankungen, ein fortgeschrittenes Glaukom, das mit Arzneimitteln allein nicht adäquat behandelt werden kann, aphake Augen mit Ruptur der posterioren Linsenkapsel und Augen mit Vorderkammer-Intraokularlinse und Ruptur der posterioren Linsenkapsel. Ein vorsichtiger Einsatz ist geboten bei Patienten, die in der Vergangenheit an einem okulären Herpes simplex erkrankt waren, bei mit Antikoagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmern behandelten Patienten sowie bei allen Patienten mit Riss der posterioren Kapsel, z. B. bei denen mit einer posterioren Linse und/oder bei jenen, die einen Irisdefekt (z. B. aufgrund einer Iridektomie) mit oder ohne vorhergehender Vitrektomie haben. Da für letztere das Risiko einer Implantatmigration in die Vorderkammer besteht, darf die Anwendung nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung sowie unter engmaschiger Überwachung auf Anzeichen einer Implantatmigration erfolgen.</p> <p>Demgegenüber liegen bei der Anwendung von Ranibizumab folgende Gegenanzeigen vor: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, Patienten mit einer bestehenden okulären oder periokulären Infektion bzw. diesbezüglichen Verdacht sowie Patienten mit einer bestehenden schweren intraokularen Entzündung. Warnhinweise gelten unter anderem hinsichtlich einer möglichen Immunität durch Ranibizumab sowie beim Auftreten von einer Verminderung der bestmöglich korrigierten Sehschärfe (best corrected visual acuity BCVA) von ≥ 30 Buchstaben im Vergleich zur zuletzt gemessenen Sehstärke, einem intraokularem Druck von ≥ 30mmHg, einem Einriss</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
tenziell wirksames, in der Praxis aber nur selten erfolgreich angewendetes Arzneimittel zur Verfügung.	<p>der Retina, einer subretinalen Blutung, bei der das Zentrum der Fovea betroffen ist oder die Größe der Blutung $\geq 50\%$ der gesamten betroffenen Läsion beträgt, sowie bei einer durchgeführten oder geplanten intraokularen Operation innerhalb der vergangenen oder kommenden 28 Tage. In diesen Fällen ist die Behandlung zu unterbrechen. Dies gilt auch bei Patienten mit rhegmatogener Netzhautablösung oder Makulalöchern Grad 3 oder 4. Begrenzte Therapieerfahrungen mit Ranibizumab liegen für folgende Patientengruppen vor: Patienten mit Diabetischem Makulaödem infolge eines Typ-I-Diabetes, Patienten, die zuvor bereits intravitreale Injektionen erhalten hatten, Patienten mit aktiven systemischen Infektionen, proliferativer diabetischer Retinopathie oder Patienten mit gleichzeitig bestehenden Augenerkrankungen, wie Netzhautablösung oder Makulaforamen sowie Patienten mit pathologischer Myopie, die sich zuvor einer erfolglosen Photodynamischen Therapie mit Verteporfin (vPDT) unterzogen hatten. Es existieren keine Erfahrungen mit der Anwendung von Ranibizumab bei diabetischen Patienten mit einem HbA1c-Wert über 12% und unkontrolliertem Bluthochdruck. Unter der Behandlung mit Ranibizumab treten systemische Nebenwirkungen auf, die unter anderem nicht-okuläre Hämorrhagien und arterielle thrombembolische Ereignisse umfassen. Vor dem Hintergrund begrenzter Sicherheitsdaten für Patienten mit Makulaödem aufgrund eines retinalen Venenverschlusses und einem Schlaganfall oder transitorischen ischämischen Attacken in der Vorgeschichte sollte die Behandlung dieser Patienten mit Vorsicht erfolgen.</p> <p>Beide Substanzen weisen unerwünschte Ereignisse auf, die mit der intravitrealen Injektion assoziiert sein können und entsprechender ärztlicher Überwachungs- und Handlungsmaßnahmen bedürfen. Dazu zählen Endophthalmitis, intraokuläre Entzündung, erhöhter intraokulärer Druck sowie Netzhautablösung, Einriss der Retina oder iatrogen</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Praktische Anwendung im Versorgungsalltag Ein Kriterium zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie lautet gemäß §6 der AM-NutzenV „[...] vorzugsweise eine Therapie, [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.“ (2) In seiner Dokumentation nennt der G-BA dieses Kriterium zwar, merkt dazu aber an, dass dies „nicht angezeigt“ sei. Bayer kann nicht nachvollziehen, warum dieses Kriterium bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im hier relevanten Anwendungsgebiet „nicht angezeigt“ ist. Bei den VEGF-Inhibitoren handelt es sich eindeutig um die Therapieoption, die sich in der praktischen Anwendung bewährt und deshalb auch durchgesetzt hat, wohingegen die Steroidtherapie in der praktischen Anwendung eine deutlich untergeordnete Rolle spielt, wie die nachfolgend genannte empirische Evidenz zeigt.</p>	<p>traumatischer Katarakt. Bei Patienten mit Makulaödem als Folge eines retinalen Venenverschlusses mit signifikanter retinaler Ischämie wird die intravitreale Injektion von Dexamethason nicht empfohlen. Ebenso liegen hinsichtlich der Anwendung von Ranibizumab für Patienten mit zurückliegenden retinalen Venenverschlüssen, mit ischämischem Venenastverschluss (VAV) bzw. ischämischem Zentralvenenverschluss nur begrenzte Erfahrungen vor. Für Patienten mit retinalen Venenverschlüssen, die klinische Anzeichen eines irreversiblen ischämisch bedingten Verlustes der Sehfähigkeit zeigen, wird eine Behandlung mit Ranibizumab nicht empfohlen. Die bilaterale Behandlung wurde bei beiden Wirkstoffen nicht untersucht. (TG, S. 4ff.)</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung von Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschluss (ZVV) ist die Behandlung mit einem der folgenden Wirkstoffe:</p> <p>Dexamethason (Intravitreales Implantat) oder Ranibizumab.</p> <p>Dabei sind vom vorliegenden Anwendungsgebiet sowohl Patienten umfasst, bei denen Dexamethason (Intravitreales Implantat) und Ranibizumab in einem Alternativverhältnis stehen, also beide Wirkstoffe gleichermaßen zweckmäßig und geeignet sind, als auch Patienten, bei denen die Therapieoptionen der bestimmten zweckmäßige Vergleichstherapie in einem Ergänzungsverhältnis stehen. (TG, S. 4)</p> <p>Zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschluss (ZVV) stehen für erwachsene Patienten entsprechend dem jeweils zugelassenen An-</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die genannten Anwendungseinschränkungen von Dexamethason spiegeln sich deutlich im geringen Gebrauch der Steroide im klinischen Alltag wider: Während bis Mai 2011 das Dexamethason-Implantat die einzige zugelassene medikamentöse Therapie des Makulaödems nach retinalem Zentralvenenverschluss darstellte, hat die Verfügbarkeit von VEGF-Inhibitoren aufgrund ihrer besseren Wirksamkeit und des deutlich günstigeren Nebenwirkungsprofils das Therapieverhalten von Netzhautspezialisten nachhaltig beeinflusst. Eine im November 2013 veröffentlichte Umfrage der American Society of Retina Specialists zeigt, dass sowohl in den USA als auch international der weit überwiegende Anteil der befragten Spezialisten (95,1% bzw. 86,4%) einen VEGF-Inhibitor und nur 1,8% bzw. 5,4% intravitreales Dexamethason als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit Sehverschlechterung aufgrund eines Makulaödems bei nicht-ischämischem Zentralvenenverschluss sieht (3). Die Rolle von Dexamethason in der Behandlung eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschlusses ist in erster Linie historisch zu sehen und hat seit der Zulassung wirksamerer und nebenwirkungsärmerer Alternativen erheblich an Bedeutung verloren. Das zeigt sich auch in den Ergebnissen der Umfrage der deutschen Verbände/ Gesellschaften der Ophthalmochirurgen/ Ophthalmologen zur ambulanten Intraokularchirurgie 2012. Hier heißt es: „Die intravitreale Steroidtherapie ist im Vergleich zum Vorjahr um 30% zurückgegangen und liegt kaum höher als im Jahr 2009.“ (4) Dabei wird zwar nicht nach Indikationen unterschieden, jedoch belegt dies deutlich, dass der Einsatz von Dexamethason stark rückläufig ist und das, obwohl es in dem betrachteten Zeitraum noch zu einer Indikationserweiterung für Ozurdex® (Dexamethason) gekommen war.</p>	<p>wendungsgebiet Dexamethason (Intravitreales Implantat) und Ranibizumab zur Verfügung. Bisher liegen keine Ergebnisse direkter Vergleichsstudien zwischen Dexamethason und Ranibizumab bei einem retinalen Zentralvenenverschluss^{1,2} vor. Neben der Anwendung des VEGF-Inhibitors Ranibizumab stellt in der medizinischen Versorgungspraxis der Einsatz von Dexamethason als intravitreales Implantat nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung der bekannten Nebenwirkungen sowie der patientenindividuellen Erkrankungssituation ebenfalls eine Therapieoption dar. Zum Zeitpunkt der Beschlussfassung liegen keine validen Versorgungsdaten zu Dexamethason (Intravitreales Implantat) und Ranibizumab im Anwendungsgebiet vor.</p> <p>Die Anwendung von Dexamethason kann zu posterioren subkapsulären Katarakten, Glaukom und sekundären okulären Infektionen führen. Als Kontraindikationen gelten Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, aktive oder vermutete okuläre oder periokuläre Infektionen einschließlich der meisten Viruserkrankungen der Hornhaut und Konjunktiva, wie aktive epitheliale Herpes-Simplex-Keratitis (dendritische Keratitis), Vaccinia-, Varicella- und mykobakterielle Infektionen sowie Pilzkrankungen, ein fortgeschrittenes Glaukom, das mit Arzneimitteln allein nicht adäquat behandelt werden kann, aphake Augen mit Ruptur der posterioren Linsenkapsel und Augen mit Vorderkammer-Intraokularlinse und Ruptur der posterioren Linsenkapsel. Ein vorsichtiger Einsatz ist geboten bei Patienten, die in der Vergangenheit an einem okulären Herpes simplex erkrankt waren, bei mit Antikoagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmern behandelten Patienten sowie bei allen Patienten mit Riss der posterioren Kapsel, z. B. bei denen mit einer posterioren Linse und/oder bei jenen, die einen Irisdefekt (z. B. aufgrund einer Iridektomie) mit oder ohne vorhergehender Vitrektomie haben. Da für letztere das Risiko einer Implantatmigra-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(3) Fazit: Ranibizumab und Dexamethason nicht gleichermaßen zweckmäßig</p> <p>Es ist für Bayer vor diesem Hintergrund nicht nachvollziehbar, dass der G-BA neben Ranibizumab auch Dexamethason als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Wie sich dem beigefügten Rechtsgutachten entnehmen lässt, können nach geltendem Recht nur solche alternativen Therapien in die Auswahl zweckmäßiger Vergleichstherapien einbezogen werden, die (1.) im jeweiligen Anwendungsgebiet regelhaft als Therapiestandard anzusehen sind und (2.) miteinander gleichwertig und daher regelhaft austauschbar sind. Dies folgt nicht nur aus dem klaren Wortlaut der hier einschlägigen Vorschriften, sondern auch aus dem vom Gesetzgeber verfolgten Zweck, den Nutzen von neuen Präparaten im Vergleich zu einem bisherigen Therapiestandard zu bewerten. Daran hat sich nichts dadurch geändert, dass dem pharmazeutischen Unternehmer nach neuem Recht bei Vorliegen mehrerer gleichermaßen zweckmäßigen Vergleichstherapien eine Wahlmöglichkeit zusteht, gegenüber welcher dieser Therapien er einen Zusatznutzen belegen möchte. Im Gegenteil liegt es in der Logik einer derartigen Auswahlmöglichkeit, dass alle in diese Auswahl einbezogenen Vergleichstherapien auch eine für die GKV-Versichertengemeinschaft gleichwertige Aussage zum Nutzen des jeweiligen Präparates für die Patienten erlauben müssen.</p> <p>Bayer ist der Ansicht, dass eine gleichwertige Aussage zum Nutzen der beiden Präparate in der Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschlusses nicht vorliegt und die beiden Präparate folglich nicht gleichermaßen zweckmäßig sind. Einzig Ranibizumab kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage, da Dexamethason aufgrund seiner im</p>	<p>tion in die Vorderkammer besteht, darf die Anwendung nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung sowie unter engmaschiger Überwachung auf Anzeichen einer Implantatmigration erfolgen.</p> <p>Demgegenüber liegen bei der Anwendung von Ranibizumab folgende Gegenanzeigen vor: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, Patienten mit einer bestehenden okularen oder periokularen Infektion bzw. diesbezüglichen Verdacht sowie Patienten mit einer bestehenden schweren intraokularen Entzündung. Warnhinweise gelten unter anderem hinsichtlich einer möglichen Immunität durch Ranibizumab sowie beim Auftreten von einer Verminderung der bestmöglich korrigierten Sehschärfe (best corrected visual acuity BCVA) von ≥ 30 Buchstaben im Vergleich zur zuletzt gemessenen Sehstärke, einem intraokularem Druck von ≥ 30 mmHg, einem Einriss der Retina, einer subretinalen Blutung, bei der das Zentrum der Fovea betroffen ist oder die Größe der Blutung $\geq 50\%$ der gesamten betroffenen Läsion beträgt, sowie bei einer durchgeführten oder geplanten intraokularen Operation innerhalb der vergangenen oder kommenden 28 Tage. In diesen Fällen ist die Behandlung zu unterbrechen. Dies gilt auch bei Patienten mit rhegmatogener Netzhautablösung oder Makulalöchern Grad 3 oder 4. Begrenzte Therapieerfahrungen mit Ranibizumab liegen für folgende Patientengruppen vor: Patienten mit Diabetischem Makulaödem infolge eines Typ-I-Diabetes, Patienten, die zuvor bereits intravitreale Injektionen erhalten hatten, Patienten mit aktiven systemischen Infektionen, proliferativer diabetischer Retinopathie oder Patienten mit gleichzeitig bestehenden Augenerkrankungen, wie Netzhautablösung oder Makulaforamen sowie Patienten mit pathologischer Myopie, die sich zuvor einer erfolglosen Photodynamischen Therapie mit Verteporfin (vPDT) unterzogen hatten. Es existieren keine Erfahrungen mit der Anwendung von Ranibizumab bei diabetischen Patienten</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Verhältnis schlechteren Wirksamkeit und seines deutlich ungünstigeren Nebenwirkungsprofils keine zulässige Vergleichstherapie darstellt. Vor diesem Hintergrund ist es aus Sicht von Bayer weder rechtlich noch medizinisch tragfähig, den Wirkstoff Dexamethason in die Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapien für Aflibercept einzubeziehen. Bayer appelliert daher nachdrücklich an den G-BA, dies zu korrigieren und allein Ranibizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie festzulegen.</p>	<p>mit einem HbA1c-Wert über 12% und unkontrolliertem Bluthochdruck. Unter der Behandlung mit Ranibizumab treten systemische Nebenwirkungen auf, die unter anderem nicht-okuläre Hämorrhagien und arterielle thrombembolische Ereignisse umfassen. Vor dem Hintergrund begrenzter Sicherheitsdaten für Patienten mit Makulaödem aufgrund eines retinalen Venenverschlusses und einem Schlaganfall oder transitorischen ischämischen Attacken in der Vorgeschichte sollte die Behandlung dieser Patienten mit Vorsicht erfolgen.</p> <p>Beide Substanzen weisen unerwünschte Ereignisse auf, die mit der intravitrealen Injektion assoziiert sein können und entsprechender ärztlicher Überwachungs- und Handlungsmaßnahmen bedürfen. Dazu zählen Endophthalmitis, intraokuläre Entzündung, erhöhter intraokulärer Druck sowie Netzhautablösung, Einriss der Retina oder iatrogen traumatischer Katarakt. Bei Patienten mit Makulaödem als Folge eines retinalen Venenverschlusses mit signifikanter retinaler Ischämie wird die intravitreale Injektion von Dexamethason nicht empfohlen. Ebenso liegen hinsichtlich der Anwendung von Ranibizumab für Patienten mit zurückliegenden retinalen Venenverschlüssen, mit ischämischem Venenastverschluss (VAV) bzw. ischämischem Zentralvenenverschluss nur begrenzte Erfahrungen vor. Für Patienten mit retinalen Venenverschlüssen, die klinische Anzeichen eines irreversiblen ischämisch bedingten Verlustes der Sehfähigkeit zeigen, wird eine Behandlung mit Ranibizumab nicht empfohlen. Die bilaterale Behandlung wurde bei beiden Wirkstoffen nicht untersucht. (TG, S. 4ff.)</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ausblick</p> <p>Die beschriebene Überlegenheit von Ranibizumab über Dexamethason wird durch die Ergebnisse der neuen, vergleichenden Head-to-Head-Studie zur klinischen Wirksamkeit und Sicherheit von Ranibizumab und Dexamethason („Efficacy and Safety of Ranibizumab Intravitreal Injections Versus Dexamethasone Patients With Central Retinal Vein Occlusion (CRVO) (COMRADE-C)“ weiter belegt werden. Die Ergebnisse werden voraussichtlich in Kürze publiziert und müssen dann im Sinne neuer Evidenz bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt werden.</p>	<p>Bisher liegen keine Ergebnisse direkter Vergleichsstudien zwischen Dexamethason und Ranibizumab bei einem retinalen Zentralvenenverschluss^{1,2} vor.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ab Seite 13, Zeile 28 bis Seite 16, Zeile 20</p>	<p>Anmerkung: Zu Abschnitt 2.3.3 „Anwendung von Aflibercept und Ranibizumab nicht zulassungsgemäß“</p> <p>Das IQWiG merkt an, dass die von Bayer im Nutzendossier herangezogenen Studien GALILEO, COPERNICUS und CRUISE nicht geeignet seien, um einen Zusatznutzen nachzuweisen, da das zugelassene Behandlungsregime sowohl von Aflibercept als auch von Ranibizumab nicht identisch mit dem Behandlungsregime in den Studien sei.</p> <p>Auf die Abweichung zwischen dem zugelassenen und dem in den Studien getesteten Behandlungsregime hatte Bayer in seinem Dossier bereits hingewiesen. Die European Medicines Agency (EMA) hatte sowohl im Rahmen der Zulassungserweiterung von Aflibercept als auch von Ranibizumab jeweils ein Behandlungsregime festgelegt, das nicht mit dem der Studien übereinstimmt.</p> <p>Das IQWiG bemängelt, dass Bayer nicht ausreichend begründet habe, warum diese Studien dennoch für den Nachweis eines Zusatznutzens von Aflibercept gegenüber Lucentis herangezogen werden.</p> <p>Bei den von Bayer im Nutzendossier herangezogenen Studien (COPERNICUS, GALILEO, CRUISE) handelt es sich um randomisiert kontrollierte Studien mit Evidenzgrad 1b und um die Zulassungsstudien von Aflibercept und Ranibizumab. Das IQWiG hat</p>	<p>Für den Nachweis eines Zusatznutzens gegenüber Ranibizumab schloss der pharmazeutische Unternehmer drei randomisierte kontrollierte Studien (COPERNICUS, GALILEO und CRUISE) in seinen Studienpool ein. In den Pivotalstudien COPERNICUS und GALILEO wurde Aflibercept, in der Zulassungsstudie CRUISE Ranibizumab jeweils gegen Scheininjektion verglichen. Die Kontrollintervention Scheininjektion verwendet der pharmazeutische Unternehmer als Brückenkomparator zur Durchführung eines indirekten Vergleiches. Direkt vergleichende Studien zwischen Aflibercept und Ranibizumab im relevanten Anwendungsgebiet sind zu diesem Zeitpunkt nicht verfügbar. (TG, S. 6f.)</p> <p>Der G-BA erachtet die vorgelegten Daten aus den o.g. Studien und den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommenen indirekten Vergleich aus den folgenden Gründen als nicht geeignet für den Nachweis eines Zusatznutzens:</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier keine Daten für Aflibercept bzw. Ranibizumab entsprechend der zugelassenen Behandlungsschemata vor. Damit sind die eingeschlossenen Studien nicht geeignet für einen adäquaten indirekten Vergleich zur Beantwortung der Fragestellung.</p> <p>In allen drei vom pharmazeutischen Unternehmer eingeschlossenen Studien erfolgt in den ersten 24 Behandlungswochen ein fixes</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bestätigt, dass keine Studie identifiziert werden konnte, die Aflibercept und Ranibizumab im hier relevanten Anwendungsgebiet direkt vergleicht. Daher war Bayer gezwungen, Aflibercept und Ranibizumab über einen Brückenkomparator indirekt miteinander zu vergleichen. Die oben genannten Studien (COPERNICUS, GALILEO, CRUISE) sind die einzigen Studien, die im Rahmen der systematischen Literaturrecherche identifiziert werden konnten, die für einen indirekten Vergleich verwendbar sind, da sie einen gemeinsamen Brückenkomparator (Scheininjektionen) aufweisen.</p> <p>Das IQWiG hat bestätigt, dass keine anderen Studien existieren, die besser geeignet gewesen wären, um Aflibercept mit Ranibizumab zu vergleichen. Demzufolge handelt es sich um die best verfügbare Evidenz, die Bayer nach bestem Wissen und Gewissen eingereicht und für den indirekten Vergleich verwendet hat.</p> <p>An diesem Punkt zeigt sich erneut die grundsätzliche Schwierigkeit, den Zusatznutzen eines Arzneimittels im Rahmen der frühen Nutzenbewertung ausschließlich auf Basis der Fachinformation zeigen zu müssen. Die Zusatznutzennachweise, die der pharmazeutische Unternehmer erbringen kann, sind zum Zeitpunkt der Zulassung bzw. Indikationserweiterung in aller Regel auf die Phase III-Zulassungsstudien beschränkt. Wenn das Behandlungsregime in diesen Studien auch nur geringfügig von dem letztlich von der EMA zugelassenen Behandlungsregime abweicht, hat der pharmazeutische Unternehmer keine Möglichkeit einen Zusatznutzen nachzu-</p>	<p>Behandlungsregime von 6 monatlichen IVT-Injektionen. Dieser Zeitraum wurde vom pharmazeutischen Unternehmer für den indirekten Vergleich von Aflibercept mit Ranibizumab herangezogen. Auf einen indirekten Vergleich der über die 24. Behandlungswoche hinausgehenden Untersuchungszeiträume verzichtet er mit der Begründung, dass die vorhandenen Unterschiede in den Kontrollarmen der eingeschlossenen Studien keinen adäquaten indirekten Vergleich ermöglichen. Allerdings spiegelt das Therapieschema der Behandlungsphase I nicht die Vorgaben der für die ärztliche Behandlung maßgeblichen Zulassungen der beiden Wirkstoffe wider. Der pharmazeutische Unternehmer bestätigt die Abweichung und begründet den Einschluss der Studien mit der Vergleichbarkeit der Therapieregime untereinander bis zur Endpunkterhebung in Woche 24 sowie der Verwendung der Scheininjektion als gemeinsamen Komparator.</p> <p>Beide Substanzen werden gemäß aktuellem Zulassungsstatus initial zunächst im monatlichen Abstand appliziert, bis der funktionelle und morphologische Befund (Aflibercept) bzw. Visus (Ranibizumab) bei drei aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil ist. Basierend auf den zuvor genannten Kriterien ist in der Folge eine Verlängerung der Behandlungsintervalle, ggf. auch eine Unterbrechung der Weiterbehandlung möglich. Für den Fall einer ausbleibenden Verbesserung des funktionellen und morphologischen Befundes (Aflibercept) bzw. der Sehschärfe (Ranibizumab) nach den ersten drei Injektionen wird bei beiden Präparaten eine Weiterbehandlung</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>weisen. Qualitativ hochwertige Phase III Studien, die zur Zulassung des Arzneimittels geführt haben, finden damit keine Berücksichtigung in der frühen Nutzenbewertung.</p> <p>Das IQWiG erwähnt zudem, dass keine Analysen zu Respondern bzw. Non-Respondern durchgeführt wurden. Die Ergebnisse solcher Analysen könnten laut IQWiG eventuell dazu geeignet sein, sie im Rahmen eines indirekten Vergleichs zum Nachweis eines Zusatznutzens heranzuziehen. Problematisch daran ist, dass Bayer lediglich die veröffentlichten und damit nur eingeschränkte Daten zu Responder-Analysen der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Verfügung stehen. Somit sind ohne Zugang zu weiteren Daten der fremdgesponserten CRUISE Studie keine Responder-Analysen bzw. ein daraus abgeleiteter, methodisch sauberer indirekter Vergleich möglich.</p> <p>Das IQWiG merkt zudem an, dass in den Studien GALILEO und COPERNICUS Patienten über den stabilen Befund hinaus und damit außerhalb der Zulassung behandelt worden seien. Bayer stimmt dem IQWiG nicht zu, dass es sich hier um eine nicht mit der Zulassung konforme „Überbehandlung“ von Patienten handelt. Die Fachinformation zu Aflibercept sieht nämlich nicht vor, dass die Therapie bei Stabilität sofort unterbrochen werden soll. Stattdessen heißt es dort, dass „das Behandlungsintervall bei Bedarf schrittweise verlängert werden“ kann. Das heißt nicht, dass eine weiterhin monatliche Gabe ausgeschlossen ist.</p>	<p>nicht empfohlen. Keiner der zuvor genannten Aspekte wird im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers in Form entsprechender Analysen abgebildet. Damit ist weder eine Aussage zum Anteil der Responder bzw. Non-Responder noch eine Abschätzung der Patientenzahl mit zulassungskonformer Behandlung möglich. Auch bleibt ungeklärt, inwieweit die abweichenden zugelassenen Wiederbehandlungskriterien von Aflibercept und Ranibizumab eine Effektmodifikation hinsichtlich Therapieeffektivität und Erkrankungsverlauf bewirken.</p> <p>Im indirekten Vergleich unterbleibt die Untersuchung von Nebenwirkungen. Der pharmazeutische Unternehmer untersucht ausschließlich die Nutzenendpunkte der Zulassungsstudien der ersten, 24-wöchigen Behandlungsphase. Er begründet sein Vorgehen damit, dass aus der Publikation der Studie CRUISE kein zusammenfassender Gesamtüberblick der Sicherheitsdaten nach 24 und 52 Wochen zu entnehmen sei und somit ein Vergleich dieser Daten mit Ergebnissen der Studien COPERNICUS und GALILEO nicht durchführbar ist. Jedoch ist die Untersuchung von Nebenwirkungen bei der Durchführung eines adäquaten indirekten Vergleichs unerlässlich. Nur so kann eine Bewertung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses einer Intervention erfolgen, um in der Folge eine Gesamtaussage zum Zusatznutzen treffen zu können.</p> <p>Fazit: Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung: Es wird keine konkrete Änderung vorgeschlagen, aber darum gebeten, die genannten Argumente zu berücksichtigen.</p>	<p>und der Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie der Stellungnahmen, stellt der G-BA keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dexamethason (Intravitreales Implantat) oder Ranibizumab fest.</p> <p>Aus Sicht der G-BA mangelt es an einer evidenten Datengrundlage hinsichtlich der Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept. Die mit dem Dossier vorgelegten Unterlagen sind somit zum Beleg des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht hinreichend.</p> <p>Der Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dexamethason (Intravitreales Implantat) oder Ranibizumab ist damit nicht belegt. (TG, S. 9f.)</p>
<p>ab Seite 16, Zeile 21 bis Seite 17, Zeile 19</p>	<p>Anmerkung: Zu Abschnitt 2.3.4 „Ergänzende Anmerkungen zum indirekten Vergleich“</p> <p>Das IQWiG bemängelt, dass Bayer im Rahmen seines indirekten Vergleichs zwischen Aflibercept und Ranibizumab die Nebenwirkungen nicht untersucht hat. Eine Abwägung von Nutzen und Schaden einer Intervention sei aber nötig, um eine Gesamtaussage zum Zusatznutzen treffen zu können. Dieser Aussage kann grundsätzlich gefolgt werden.</p> <p>Es war Bayer aufgrund der nicht publizierten Gesamtraten zu den Nebenwirkungen und der nicht konsistenten Erhebung der Nebenwirkungen in den relevanten Studien allerdings nicht möglich, einen</p>	<p>Im indirekten Vergleich unterbleibt die Untersuchung von Nebenwirkungen. Der pharmazeutische Unternehmer untersucht ausschließlich die Nutzenendpunkte der Zulassungsstudien der ersten, 24-wöchigen Behandlungsphase. Er begründet sein Vorgehen damit, dass aus der Publikation der Studie CRUISE kein zusammenfassender Gesamtüberblick der Sicherheitsdaten nach 24 und 52 Wochen zu entnehmen sei und somit ein Vergleich dieser Daten mit Ergebnissen der Studien COPERNICUS und GALILEO nicht durchführbar ist. Jedoch ist die Untersuchung von Nebenwirkungen bei der Durchführung eines adäquaten indirekten Vergleichs unerlässlich. Nur so kann eine Bewertung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses einer Intervention erfolgen, um in der Folge eine Ge-</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vollständigen indirekten Vergleich für alle unerwünschten Ereignisse durchzuführen. Ein indirekter Vergleich wäre allenfalls für einzelne unerwünschte Ereignisse theoretisch möglich, praktisch aber aufgrund der extrem niedrigen Raten der Nebenwirkungen auch für diese nicht sinnvoll gewesen. Zudem hätte auch die singuläre Betrachtung einzelner unerwünschter Ereignisse der oben genannten Argumentation des IQWiG zufolge keine Gesamtaussage zum Zusatznutzen zugelassen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Es wird keine konkrete Änderung vorgeschlagen, aber darum gebeten, die genannten Argumente zu berücksichtigen.</p>	<p>samtaussage zum Zusatznutzen treffen zu können. (TG, S. 10)</p>
<p>ab Seite 28, Zeile 16 bis Seite 29, Ende</p>	<p>Anmerkung: Zu Abschnitt 3.1.3 „Inzidenz und Prävalenz“</p> <p>Das IQWiG schlägt auf Basis der Prävalenzraten der EUREYE Study (0,42 [0,12; 0,72]) und der Rotterdam Study (0,39 [0,02; 0,75]) eine Spanne von 19.641 bis 21.152 prävalenten GKV-Patienten mit retinalem Zentralvenenverschluss vor. Bayer hatte auf Basis der gleichen Publikationen durch eine vereinfachte Rechnung eine Anzahl von 20.145 prävalenten GKV-Patienten ermittelt. Bayer kann die vom IQWiG ermittelte Spanne nachvollziehen.</p> <p>Das IQWiG weist zudem darauf hin, dass die ermittelten Zahlen</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.</p> <p>Der G-BA legt die vom IQWiG in der Dossierbewertung angegebenen Zahlen auf Basis der Publikation von Rogers et al.¹⁵ dem Beschluss zugrunde. Die Zahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation beträgt somit ca. 19 600 – 21 200 Patienten. (TG, S. 10f.)</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer korrigiert seine Berechnungen zur Prävalenz, da das IQWiG in der Dossierbewertung die vom pharmazeutischen Unternehmer berechnete Zielpopulation als</p>

¹⁵ Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, Lim LL, Wang JJ, Mitchell P et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia (Ophthalmology 2010; 117(2): 313-319).

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>eine Überschätzung für die eigentliche Zielpopulation darstellen, da sie die Prävalenz von Patienten mit retinalem Zentralvenenverschluss allgemein darstellen. Die relevante Patientengruppe besteht aber nur aus <u>Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems</u> infolge eines retinalen Zentralvenenverschlusses.</p> <p>Dieser Feststellung stimmt Bayer ebenfalls ausdrücklich zu. Bayer hatte auf diesen Sachverhalt auch in seinem Dossier bereits hingewiesen, hatte aus Mangel an Publikationen zur Häufigkeit von Visusbeeinträchtigungen bzw. dem Auftreten eines Makulaödems bei einem retinalen Zentralvenenverschluss allerdings auf eine weitere Annäherung an die Anzahl verzichten müssen.</p> <p>Das IQWiG schreibt in seiner Dossierbewertung, dass das systematische Review von McIntosh (2010) Studienergebnisse zu dieser Fragestellung berichtet. Das IQWiG gibt an, dass in einigen dort zitierten Studien gezeigt wurde, dass bis zu 73% der Patienten mit retinalem Zentralvenenverschluss ein Makulaödem entwickelten. Dies ist allerdings nicht korrekt. Die Studien, auf die das IQWiG hier verweist, berichten nämlich den Anteil von Patienten, bei denen sich das Makulaödem im Studienverlauf <u>auf löst</u> („resolution of macular edema“). Die Daten sind also nicht geeignet, um Aussagen dazu zu treffen, bei wie vielen Patienten mit Zentralvenenverschluss auch ein Makulaödem besteht. Zwei andere Studien in der Publikation von McIntosh (2010) berichten zwar, bei wie vielen Pa-</p>	<p>Überschätzung gewertet hat. Die hier vorgenommenen Korrekturen und Begründungen des pharmazeutischen Unternehmers sind nachvollziehbar. Jedoch gibt das IQWiG auf Grund der dürftigen Datenlage eine Quantifizierung der Überschätzung an.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>tienten mit retinalen Zentralvenenverschluss sich im Laufe der Zeit ein Makulaödem entwickelt hat. Diese Studien weisen allerdings nur Fallzahlen von jeweils drei Augen auf und können zur Ableitung einer validen Aussage nicht herangezogen werden.</p> <p>Bayer ist es zwar nicht möglich, das Ausmaß der Überschätzung valide zu quantifizieren, allerdings liefert das systematische Review von McIntosh (2010) in der Tat einen Beleg dafür, dass definitiv nicht alle Patienten mit retinalem Zentralvenenverschluss über den gesamten Verlauf der Erkrankung ein Makulaödem aufweisen. Die Ergebnisse aus den Studien zur Entwicklung und Auflösung eines Makulaödems bei retinalem Zentralvenenverschluss zeigen dies deutlich. Aufgrund der teilweise aber sehr kleinen Studienpopulationen, unterschiedlichen Betrachtungszeiträume sowie weiterer Unterschiede im Studiendesign, fallen die Ergebnisse heterogen aus. Zudem sei deutlich darauf verwiesen, dass bei diesen Patienten noch keine Aussagen zum Vorliegen einer Visusbeeinträchtigung möglich sind. Die Ergebnisse dieser Studien stellen für die eigentlich relevante Zielpopulation also nach wie vor eine Überschätzung dar.</p> <p>Aus rein pragmatischen Gründen hält Bayer es – trotz der ausdrücklich genannten Limitationen – für durchaus vertretbar, zur Ermittlung der Zielpopulation anzunehmen, dass bei bis zu 50% der prävalenten Patienten mit retinalem Zentralvenenverschluss aktuell kein Makulaödem bzw. keine Visusbeeinträchtigung aufgrund eines</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer korrigiert seine Berechnungen zur Prävalenz, da das IQWiG in der Dossierbewertung die vom pharmazeutischen Unternehmer berechnete Zielpopulation als Überschätzung gewertet hat. Die hier vorgenommenen Korrekturen und Begründungen des pharmazeutischen Unternehmers sind nachvollziehbar. Jedoch gibt das IQWiG auf Grund der dürftigen Datenlage eine Quantifizierung der Überschätzung an.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer korrigiert seine Berechnungen zur Prävalenz, da das IQWiG in der Dossierbewertung die vom pharmazeutischen Unternehmer berechnete Zielpopulation als Überschätzung gewertet hat. Die hier vorgenommenen Korrekturen und Begründungen des pharmazeutischen Unternehmers sind nachvollziehbar. Jedoch gibt das IQWiG auf Grund der dürftigen</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Makulaödems vorliegt. Das schließt nicht aus, dass diese Patienten in der Vergangenheit an einem Makulaödem litten oder in der Zukunft an einem Makulaödem leiden werden. Im Sinne der Ermittlung einer Prävalenz könnte dies aber eine Annäherung – natürlich unter großer Unsicherheit – an die tatsächlich prävalente Zielpopulation darstellen. Es ergäbe sich daraus folgende Spanne:</p> <p>Untergrenze: 50% x 19.641 = 9.821 Obergrenze: 100% x 21.152 = 21.152</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Bayer schlägt vor, die prävalenten GKV-Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschluss mit einer Spanne von 9.821 bis 21.152 Patienten zu beziffern, da die zuvor ermittelte Anzahl laut IQWiG eine Überschätzung darstellte.</p>	<p>Datenlage eine Quantifizierung der Überschätzung an.</p>
Seite 31, Zeile 11-20	<p>Anmerkung: Zu Abschnitt 3.2.3 „Kosten“</p> <p>Das IQWiG bemängelt zu Recht, dass das Datum des Abrufs der Kosten aus der Lauertaxe nicht angegeben wurde und die angegebenen Kosten daher nicht nachvollziehbar sind. Eine Erläuterung der Angaben soll daher an dieser Stelle nachgeholt werden.</p> <p>Es wurde versucht die Kosten zu berücksichtigen, die zum Zeitpunkt des G-BA-Beschlusses im Jahr 2014 gelten. Daher weichen diese von den Kosten ab, die das IQWiG zum Stichtag 01.10.2013</p>	<p>Die neuen Berechnungen zum Stichtag 01.01.2014 sind nachvollziehbar und korrekt.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>													
	<p>aus der Lauertaxe entnommen hat. In der folgenden Tabelle 1 erläutert Bayer seine Angaben zu den Kosten. Aufgrund von in der Zwischenzeit getroffenen Rabattvereinbarungen ist der Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zu Eylea nun nicht mehr zutreffend, sodass in Tabelle 2 die aktualisierten, zum 01.01.2014 geltenden Kosten angegeben werden.</p> <p>Tabelle 1: Erläuterung zu den im Dossier angegebenen Kosten von Eylea und Lucentis</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Eylea</th> <th>Angaben im Dossier</th> <th>Erläuterung zu den Angaben</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Apothekenverkaufspreis</td> <td>1.136,22 Euro</td> <td>Entspricht den Angaben aus der Lauertaxe (sowohl Stichtag 01.10.2013 als auch 01.01.2014).</td> </tr> <tr> <td>Pflichtrabatt der Apotheke</td> <td>1,80 Euro</td> <td>Am 01.10.2013 betrug der Pflichtrabatt der Apotheke laut Lauertaxe 1,85 Euro. Bayer hat im Dossier bereits den ab dem 01.01.2014 geltenden Rabatt von 1,80 Euro angegeben, der zum Zeitpunkt des G-BA-Beschlusses gilt, und der nun auch der Lauertaxe zu entnehmen ist (Stichtag 01.01.2014).</td> </tr> <tr> <td>Pflichtrabatt des pU</td> <td>53,40 Euro</td> <td>Am 01.10.2013 betrug der Pflichtrabatt des pU laut Lauertaxe 59,24 Euro. Bayer hat im</td> </tr> </tbody> </table>	Eylea	Angaben im Dossier	Erläuterung zu den Angaben	Apothekenverkaufspreis	1.136,22 Euro	Entspricht den Angaben aus der Lauertaxe (sowohl Stichtag 01.10.2013 als auch 01.01.2014).	Pflichtrabatt der Apotheke	1,80 Euro	Am 01.10.2013 betrug der Pflichtrabatt der Apotheke laut Lauertaxe 1,85 Euro. Bayer hat im Dossier bereits den ab dem 01.01.2014 geltenden Rabatt von 1,80 Euro angegeben, der zum Zeitpunkt des G-BA-Beschlusses gilt, und der nun auch der Lauertaxe zu entnehmen ist (Stichtag 01.01.2014).	Pflichtrabatt des pU	53,40 Euro	Am 01.10.2013 betrug der Pflichtrabatt des pU laut Lauertaxe 59,24 Euro. Bayer hat im	
Eylea	Angaben im Dossier	Erläuterung zu den Angaben												
Apothekenverkaufspreis	1.136,22 Euro	Entspricht den Angaben aus der Lauertaxe (sowohl Stichtag 01.10.2013 als auch 01.01.2014).												
Pflichtrabatt der Apotheke	1,80 Euro	Am 01.10.2013 betrug der Pflichtrabatt der Apotheke laut Lauertaxe 1,85 Euro. Bayer hat im Dossier bereits den ab dem 01.01.2014 geltenden Rabatt von 1,80 Euro angegeben, der zum Zeitpunkt des G-BA-Beschlusses gilt, und der nun auch der Lauertaxe zu entnehmen ist (Stichtag 01.01.2014).												
Pflichtrabatt des pU	53,40 Euro	Am 01.10.2013 betrug der Pflichtrabatt des pU laut Lauertaxe 59,24 Euro. Bayer hat im												

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
			Dossier aber den Rabatt angegeben, der eigentlich ab dem 01.01.2014 gelten sollte (6% auf HAP). Dieser ist nun allerdings nicht mehr zutreffend, da ein neuer Rabatt mit dem Spitzenverband der GKV verhandelt wurde (Rabatt nach §130b SGB V). Dieser beträgt 80,92 Euro und ist der Lauertaxe mit Stichtag 01.01.2014 zu entnehmen.	
	Kosten abzgl. Rabatte	1.081,02 Euro	Entspricht der Differenz aus dem Apothekenverkaufspreis und den Pflichtrabatten.	
	Lucentis	Angaben im Dossier	Erläuterung zu den Angaben	
	Apothekenverkaufspreis	1.262,96 Euro	Entspricht den Angaben aus der Lauertaxe (sowohl Stichtag 01.10.2013 als auch 01.01.2014).	
	Pflichtrabatt der Apotheke	1,80 Euro	Am 01.10.2013 betrug der Pflichtrabatt der Apotheke laut Lauertaxe 1,85 Euro. Bayer hat im Dossier bereits den ab dem 01.01.2014 geltenden Rabatt von 1,80 Euro angegeben, der zum Zeitpunkt des G-BA-Beschlusses gilt, und der nun auch der Lauertaxe zu entnehmen ist (Stichtag 01.01.2014).	
	Pflichtrabatt des pU	59,42 Euro	Am 01.10.2013 betrug der Pflichtrabatt des pU laut Lauertaxe 158,44 Euro. Bayer hat im Dossier bereits den ab dem 01.01.2014 geltenden Rabatt von 59,42 Euro angegeben (6% auf HAP), der zum Zeitpunkt des G-	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>																	
		<p>BA-Beschlusses gilt, und der nun auch der Lauer-Taxe zu entnehmen ist (Stichtag 01.01.2014).</p>																
	<p>Kosten abzgl. Rabatte</p>	<p>1.201,74 Euro</p>	<p>Entspricht der Differenz aus dem Apothekenverkaufspreis und den Pflichtrabatten.</p>															
	<p>Tabelle 2: Kosten von Eylea und Lucentis zum Stichtag 01.01.2014</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Eylea (korrigiert)</th> <th>Lucentis (Dossier)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Apothekenverkaufspreis</td> <td>1.136,22 €</td> <td>1.262,96 €</td> </tr> <tr> <td>Pflichtrabatt der Apotheke</td> <td>1,80 €</td> <td>1,80 €</td> </tr> <tr> <td>Pflichtrabatt des pU</td> <td>80,92 €</td> <td>59,42 €</td> </tr> <tr> <td>Kosten abzgl. Rabatte</td> <td>1.053,50 €</td> <td>1.201,74 €</td> </tr> </tbody> </table>				Eylea (korrigiert)	Lucentis (Dossier)	Apothekenverkaufspreis	1.136,22 €	1.262,96 €	Pflichtrabatt der Apotheke	1,80 €	1,80 €	Pflichtrabatt des pU	80,92 €	59,42 €	Kosten abzgl. Rabatte	1.053,50 €	1.201,74 €
	Eylea (korrigiert)	Lucentis (Dossier)																
Apothekenverkaufspreis	1.136,22 €	1.262,96 €																
Pflichtrabatt der Apotheke	1,80 €	1,80 €																
Pflichtrabatt des pU	80,92 €	59,42 €																
Kosten abzgl. Rabatte	1.053,50 €	1.201,74 €																
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Bayer schlägt dem G-BA vor, die Kosten für Eylea und Lucentis entsprechend der Tabelle 2 in seinen Beschluss zu übernehmen.</p>		<p>Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. März 2014). Aflibercept wird gemäß der Dosierungsangaben der Fachinformation als intravitreale Injektion angewendet. (TG, S. 11)</p> <p>(Beschluss, Tab. Kosten der Arzneimittel, S. 5)</p>															

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 31, Zeile 21-35 und Seite 32, Zeile 1-14	<p>Anmerkung: Zu Abschnitt 3.2.4 „Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen“</p> <p>Das IQWiG bemängelt, dass die Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen von Bayer nicht berücksichtigt wurden und nimmt eine Quantifizierung der Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen vor. Es orientiert sich dabei nach eigenen Angaben an seiner Dossierbewertung zu Aflibercept in der Indikation feuchte AMD.</p> <p>Es ist korrekt, dass bei der Therapie mit Eylea und Lucentis zusätzlich notwendige Leistungen anfallen. Dies hat Bayer in seinem Dossier ausführlich dargestellt. Es ist ebenfalls richtig, dass die von Bayer im Dossier dargestellten GKV-Gesamtkosten ohne Berücksichtigung der zusätzlich notwendigen Leistungen sowohl für Eylea als auch für Lucentis unterschätzt sind. Bayer hat auf eine Quantifizierung und Berücksichtigung dieser Kosten in seinem Dossier aber verzichtet, da der G-BA in seinem Beschluss zu Aflibercept in der Indikation AMD angegeben hat, dass die Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen nicht quantifizierbar seien und sie ebenfalls nicht im Rahmen der Gesamtkosten berücksichtigt hat (5). Die Nicht-Quantifizierbarkeit gilt für die hier relevante Indikation gleichermaßen, da auch hier die zusätzlich notwendigen Leistungen nicht regelhaft vergütet werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Bayer erwartet, dass der G-BA konsistent zu seinem Beschluss zu</p>	<p>Das IQWiG ist sich bewusst, dass die Kosten nur schwer quantifiziert werden können. Dennoch ist es angebracht zu erwähnen, dass die Kosten aufgrund der problematischen Quantifizierung von Zusatzleistungen unterschätzt werden. Der Vollständigkeit halber weist das IQWiG die Kosten für die Medikamente aus und zusätzlich eine Abschätzung der zusätzlich notwendigen Leistungen.</p> <p>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. Es besteht zum Zeitpunkt des Beschlusses keine Ziffer des einheitlichen Bewertungsmaßstabes EBM für die Behandlungskosten der Injektion, so dass die hierdurch entstehenden Kosten nicht quantifizierbar sind. Der Einsatz der VEGF-Inhibitoren Aflibercept und Ranibizumab unterscheidet sich gegenüber Dexamethason (intravitreales Implantat) hinsichtlich der Anzahl vorzunehmender Injektionen.</p> <p>Kontrolluntersuchungen, wie z.B. Visuskontrollen, Funduskopie, Fluoreszeinangiographie, Spectral Domain Optische Kohärenztomographie (SD-OCT), sind bei allen Therapieoptionen unerlässlich und fallen in der Regel monatlich an. Dabei ergeben sich bezüglich der entstehenden Kosten keine Unterschiede zwischen den</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	Aflibercept in der Indikation AMD die zusätzlich notwendigen Leistungen auch in diesem Verfahren als nicht quantifizierbar einstuft.	Therapiealternativen. Die Fachinformation von Aflibercept empfiehlt das Behandlungsintervall auf dem funktionellen und morphologischen Verlauf zu basieren. Das Kontrollintervall soll durch den behandelnden Arzt festgesetzt werden, dieses kann häufiger sein als das Injektionsintervall. Die Kosten für die morphologischen Untersuchungen, z.B. optische Kohärenz-Tomographie OCT, sind zum Zeitpunkt des Beschlusses ebenfalls nicht zu quantifizieren, da diese Untersuchungen bisher nicht im EBM abgebildet sind. (TG, S. 12f.)						
Seite 32, Zeile 15- Ende	<p>Anmerkung: Zu Abschnitt 3.2.5 „Jahrestherapiekosten“</p> <p>Da das IQWiG andere Beträge für die Kosten von Eylea und Lucentis je Injektion zugrunde legt, weichen folglich auch die vom IQWiG ermittelten Jahrestherapiekosten von den von Bayer im Dossier angegebenen ab. Zudem hat das IQWiG zur Berechnung der Jahrestherapiekosten die Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen hinzugezogen, welche laut G-BA-Beschluss zu Aflibercept in der Indikation AMD nicht quantifizierbar sind und deswegen nicht berücksichtigt werden. Auf Basis der in Tabelle 2 angegebenen Kosten werden in der Tabelle 3 die für Eylea neu berechneten Jahrestherapiekosten und der Vollständigkeit halber die bereits im Dossier richtig angegebenen Jahrestherapiekosten von Lucentis dargestellt.</p> <p>Tabelle 3: Jahrestherapiekosten für Eylea und Lucentis</p> <table border="1" data-bbox="280 1337 1160 1380"> <thead> <tr> <th data-bbox="280 1337 414 1380">Therapie</th> <th data-bbox="414 1337 788 1380">Eylea Jahrestherapie-</th> <th data-bbox="788 1337 1160 1380">Lucentis Jahrestherapie-</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Therapie	Eylea Jahrestherapie-	Lucentis Jahrestherapie-				<p>Die Berechnungen sind korrekt, unter der Annahme, dass die Zusatzleistungen nicht quantifizierbar sind.</p> <p>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. Es besteht zum Zeitpunkt des Beschlusses keine Ziffer des einheitlichen Bewertungsmaßstabes EBM für die Behandlungskosten der Injektion, so dass die hierdurch entstehenden Kosten nicht quantifizierbar sind. Der Einsatz der VEGF-Inhibitoren Aflibercept und Ranibizumab unterscheidet sich gegenüber Dexamethason (intravitreales Implantat) hinsichtlich der Anzahl vorzunehmender Injektionen.</p>
Therapie	Eylea Jahrestherapie-	Lucentis Jahrestherapie-						

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
	<table border="1" data-bbox="277 528 1160 727"> <thead> <tr> <th></th> <th>kosten pro Patient</th> <th>kosten pro Patient</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1. Jahr</td> <td>3.160,50 € (min.) 12.642,00 € (max.)</td> <td>3.605,22 € (min.) 14.420,88 € (max.)</td> </tr> <tr> <td>2. Jahr</td> <td>0 € (min.) 12.642,00 € (max.)</td> <td>0 € (min.) 14.420,88 € (max.)</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="277 743 1160 1082">Vorgeschlagene Änderung: Bayer schlägt dem G-BA vor, die Jahrestherapiekosten entsprechend der Tabelle 3 in seinen Beschluss zu übernehmen.</p>			kosten pro Patient	kosten pro Patient	1. Jahr	3.160,50 € (min.) 12.642,00 € (max.)	3.605,22 € (min.) 14.420,88 € (max.)	2. Jahr	0 € (min.) 12.642,00 € (max.)	0 € (min.) 14.420,88 € (max.)	<p data-bbox="1180 544 2072 743">Kontrolluntersuchungen, wie z.B. Visuskontrollen, Funduskopie, Fluoreszeinangiographie, Spectral Domain Optische Kohärenz-Tomographie (SD-OCT), sind bei allen Therapieoptionen unerlässlich und fallen in der Regel monatlich an. Dabei ergeben sich bezüglich der entstehenden Kosten keine Unterschiede zwischen den Therapiealternativen.</p> <p data-bbox="1180 759 2072 1031">Die Fachinformation von Aflibercept empfiehlt das Behandlungsintervall auf dem funktionellen und morphologischen Verlauf zu basieren. Das Kontrollintervall soll durch den behandelnden Arzt festgesetzt werden, dieses kann häufiger sein als das Injektionsintervall. Die Kosten für die morphologischen Untersuchungen, z.B. optische Kohärenz-Tomographie OCT, sind zum Zeitpunkt des Beschlusses ebenfalls nicht zu quantifizieren, da diese Untersuchungen bisher nicht im EBM abgebildet sind. (TG, S. 12f.)</p> <p data-bbox="1180 1046 2072 1078">(Beschluss, Tab. Jahrestherapiekosten, S. 6)</p>
	kosten pro Patient	kosten pro Patient										
1. Jahr	3.160,50 € (min.) 12.642,00 € (max.)	3.605,22 € (min.) 14.420,88 € (max.)										
2. Jahr	0 € (min.) 12.642,00 € (max.)	0 € (min.) 14.420,88 € (max.)										
Seite 34, Zeile 19-35 und Seite 35, Zeile 1-	<p data-bbox="277 1102 1160 1166">Anmerkung: Zu Abschnitt 4.3 „Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung“</p> <p data-bbox="277 1182 1160 1385">Das IQWiG weist darauf hin, dass der EPAR zu Aflibercept in der hier relevanten Indikation keinen Anhang IV enthalte und im Dossier Angaben zu Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels ohne Angabe der zugrunde gelegten Quelle gemacht werden. Es sei daher unklar, woher die Angaben stammen.</p>											

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2	<p>Es ist korrekt, dass der EPAR zu Aflibercept keinen Anhang IV beinhaltet. Daher wurden die Informationen dem Anhang II des EPAR (EUPI – Produktinformation zu Eylea) entnommen. Darauf ist unter Abschnitt „3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4“ im Dossier auch bereits hingewiesen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Es wird keine Änderung vorgeschlagen.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Stallberg C. Rechtsgutachterliche Stellungnahme zur Zulässigkeit von Dexamethason als zweckmäßige Vergleichstherapie von Aflibercept in der Nutzenbewertung nach §35a SGB V erstellt von Rechtsanwalt Dr. Christian Stallberg, LL.M. Clifford Chance im Auftrag der Bayer Vital GmbH. Düsseldorf, den 20. Januar 2014. 2014.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss [G-BA]. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V, Vorgang: 2013-10-01-D-080 Aflibercept (neues AWG). 2013.
3. American Society of Retina Specialists. Preferences and Trends (PAT) Survey 2013. 2013.
4. Wenzel M, Kohnen T, Scharrer A, Schayan K, Klasen J, Reinhard T. Ambulante Intraokularchirurgie 2012: Ergebnisse der Umfrage von BDOC, BVA, DGII und DOG. Ophtho-Chirurgie. 2013;25(4):213-22.
5. 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. 2013.

5.2 Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA) und der Retinologischen Gesellschaft (RG)

Datum	Januar 2014
Stellungnahme zu	Aflibercept / Eylea neues Anwendungsgebiet 2013-10-01-D-080
Stellungnahme von	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA) Retinologische Gesellschaft (RG)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DOG/BVA/RG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wir möchten uns der Meinung des IQWiG anschließen, dass nach heutiger Datenlage und klinischer Erfahrung Ranibizumab und Aflibercept von etwa gleich guter Wirksamkeit und damit Nutzen in der Behandlung des Makulaödems bei retinalem Zentralvenenverschluss sind. Als Fachgesellschaft freuen wir uns, dass diese Einschätzung auch unseren aktuellen Therapie-Empfehlungen entspricht:</p> <p>Empfehlung der DOG und des BVA zur Therapie des Makulaödems nach retinalen Venenverschlüssen</p> <p>Aufgrund bisheriger Erfahrungen beim Einsatz mit beiden Medikamenten scheint uns die Beobachtung wichtig, dass durchaus Patienten auf Ranibizumab oder Aflibercept individuell unterschiedlich reagieren können und auch bei fehlender Wirksamkeit des einen Präparats nicht selten das andere Präparat wirksam ist. Insofern sind wir der Ansicht, dass die individuelle Wahl des Medikamentes für den konkreten Patienten dem Augenarzt überlassen werden und insofern die GKV den Augenärzten die Therapie mit beiden Medikamenten ermöglichen sollte.</p> <p>Eine head-to-head Studie, die dies mit deutlich höherer Evidenz klären könnte, existiert bislang nicht. Ein Zusatznutzen kann daher aus klinischer Sicht nicht belegt werden. Tatsächlich besteht sogar die Problematik, dass die in den jeweiligen Fachinformationen empfohlene „Art der Anwendung“ nicht in den jeweiligen Zulassungsstudien angewandt wurde.</p>	<p>Zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschluss (ZVV) stehen für erwachsene Patienten entsprechend dem jeweils zugelassenen Anwendungsgebiet Dexamethason (Intravitreales Implantat) und Ranibizumab zur Verfügung. Bisher liegen keine Ergebnisse direkter Vergleichsstudien zwischen Dexamethason und Ranibizumab bei einem retinalen Zentralvenenverschluss^{1,2} vor. Neben der Anwendung des VEGF-Inhibitors Ranibizumab stellt in der medizinischen Versorgungspraxis der Einsatz von Dexamethason als intravitreales Implantat nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung der bekannten Nebenwirkungen sowie der patientenindividuellen Erkrankungssituation ebenfalls eine Therapieoption dar. (TG, S. 4f.)</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier keine Daten für Aflibercept bzw. Ranibizumab entsprechend der zugelassenen Behandlungsschemata vor. Damit sind die eingeschlossenen Studien nicht geeignet für einen adäquaten indirekten Vergleich zur Beantwortung der Fragestellung. (TG, S. 9)</p>
<p>Vom pU werden ferner bislang keine Analysen zu den 3-Monats-Ergebnissen vorgelegt. Hier besteht Nachholbedarf, denn danach</p>	<p>Beide Substanzen werden gemäß aktuellem Zulassungsstatus initial zunächst im monatlichen Abstand appliziert, bis der funktionelle und</p>

Stellungnehmer: DOG/BVA/RG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>weicht das in der Fachinformation empfohlene Procedere von der Zulassungsstudie ab. Für die Augenärzte wäre es bei der Abschätzung der Prognose und bei der Beratung der Patienten hilfreich, wenn die 3-Monats-Ergebnisse veröffentlicht würden. Für den Vergleich mit Ranibizumab wäre gleichsam die Darlegung der 3-Monatsergebnisse aus den Ranibizumab-Zulassungsstudien von Bedeutung. Insbesondere wäre für die Augenärzte die Information wichtig, bei welchem Anteil der Patienten nach 3 Monaten eine weitere Behandlung a) wegen fehlender Indikation (kein Makulaödem mehr) zunächst nicht mehr erforderlich ist und b) wegen unzureichender Wirksamkeit der Therapie nicht mehr sinnvoll ist.</p>	<p>morphologische Befund (Aflibercept) bzw. Visus (Ranibizumab) bei drei aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil ist. Basierend auf den zuvor genannten Kriterien ist in der Folge eine Verlängerung der Behandlungsintervalle, ggf. auch eine Unterbrechung der Weiterbehandlung möglich. Für den Fall einer ausbleibenden Verbesserung des funktionellen und morphologischen Befundes (Aflibercept) bzw. der Sehschärfe (Ranibizumab) nach den ersten drei Injektionen wird bei beiden Präparaten eine Weiterbehandlung nicht empfohlen. Keiner der zuvor genannten Aspekte wird im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers in Form entsprechender Analysen abgebildet. Damit ist weder eine Aussage zum Anteil der Responder bzw. Non-Responder noch eine Abschätzung der Patientenzahl mit zulassungskonformer Behandlung möglich. Auch bleibt ungeklärt, inwieweit die abweichenden zugelassenen Wiederbehandlungskriterien von Aflibercept und Ranibizumab eine Effektmodifikation hinsichtlich Therapieeffektivität und Erkrankungsverlauf bewirken. (TG, S. 10)</p>
<p>Das IQWiG stellt heraus, dass sich die Fachinformationen von Ranibizumab und Aflibercept bezüglich der Wiederbehandlungskriterien nach mehr als 3 Monaten unterscheiden. Die augenärztlichen Fachgesellschaften halten die Fachinformation für Aflibercept insofern für sinnvoller, da sie bereits die Wiederbehandlung erlaubt, wenn ein Rezidiv morphologisch erkennbar ist und nicht erst, wenn sich in der Folge die Sehschärfe bereits verschlechtert hat. Es konnte mehrfach nachgewiesen werden, dass die morphologischen Veränderungen (gemessen durch OCT) den funktionellen Visusveränderungen voraus gehen und eine stabilisierende Therapie dadurch früher eingeleitet werden kann. Alle verfügbaren Daten zum Langzeitverlauf haben deshalb auch eine Zunahme der Netzhautdicke für eine Reinjektionsentscheidung mit zugrunde gelegt (1–7). In der Studie mit dem längsten Nachbeobach-</p>	<p>Beide Substanzen werden gemäß aktuellem Zulassungsstatus initial zunächst im monatlichen Abstand appliziert, bis der funktionelle und morphologische Befund (Aflibercept) bzw. Visus (Ranibizumab) bei drei aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil ist. Basierend auf den zuvor genannten Kriterien ist in der Folge eine Verlängerung der Behandlungsintervalle, ggf. auch eine Unterbrechung der Weiterbehandlung möglich. Für den Fall einer ausbleibenden Verbesserung des funktionellen und morphologischen Befundes (Aflibercept) bzw. der Sehschärfe (Ranibizumab) nach den ersten drei Injektionen wird bei beiden Präparaten eine Weiterbehandlung nicht empfohlen. (TG, S. 10)</p>

Stellungnehmer: DOG/BVA/RG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
tungszeitraum (4 Jahre) wurde die Wiederbehandlungsentscheidung sogar ausschließlich nach dem OCT Befund gesteuert (7). Die Fachgesellschaften unterstützen daher die Eylea-Fachinformation und die IQWiG-Meinung und empfehlen aufgrund der Datenlage - abweichend von der Lucentis-Fachinformation - die Wiederbehandlung primär nach morphologischen Kriterien, unabhängig davon ob es sich um Aflibercept oder Ranibizumab handelt.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DOG/BVA/RG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
31, Zeilen 22-29	<p><i>„Der pU führt aus, dass sich die zusätzlich notwendigen Leistungen aus 3 Elementen zusammensetzen: (1) die Visuskontrollen, (2) die intravitreale Injektion und (3) die postoperative Kontrolle. Bei Aflibercept setzt der pU im ersten Jahr 3 bis 12 Visuskontrollen und zusätzlich 3 bis 12 verlaufsuntersuchungen (morphologische Untersuchungen) an und in den Folgejahren 0 bis 12 Visuskontrollen und Verlaufsuntersuchungen. bei Ranibizumab wird eine monatliche Visuskontrolle angesetzt, also pro Jahr 12 Visuskontrollen. Intravitreale Injektionen und postoperative Kontrollen werden für beide Wirkstoffe im ersten Jahr 3 bis 12-mal und im Folgejahr 0 bis 12-mal durchgeführt“</i></p> <p>Für den Behandlungserfolg ist ein regelmäßiges Monitoring nach der letzten Medikamenteneingabe (IVOM) von zentraler Bedeutung. Dies wird hier aufgeführt als „(1) die Visuskontrollen/Verlaufsuntersuchungen“. Vom pU werden hier sowohl für das erste als auch für das zweite Jahr eindeutig zu wenige „Visuskontrollen/Verlaufsuntersuchungen“ angesetzt. Diese sind entsprechend den Empfehlungen der augenärztlichen Fachgesellschaften vor jeder IVOM erforderlich, um zu überprüfen, ob nicht zwischenzeitlich eine Befundänderung eingetreten ist, weswegen keine weitere IVOM erfolgen darf oder sollte. Weiterhin müssen nach Ende einer IVOM-Serie z.B. der initialen 3-er-Serie auch entsprechend der Fachinformation „Visuskontrollen/Verlaufsuntersuchungen“ er-</p>	<p>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. Es besteht zum Zeitpunkt des Beschlusses keine Ziffer des einheitlichen Bewertungsmaßstabes EBM für die Behandlungskosten der Injektion, so dass die hierdurch entstehenden Kosten nicht quantifizierbar sind. Der Einsatz der VEGF-Inhibitoren Aflibercept und Ranibizumab unterscheidet sich gegenüber Dexamethason (intravitreales Implantat) hinsichtlich der Anzahl vorzunehmender Injektionen.</p>

Stellungnehmer: DOG/BVA/RG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>folgen, wobei die Fachgesellschaften monatliche Kontrollen in den ersten 6 Monaten und danach in etwas größeren Intervallen empfehlen. Da viele Patienten weitere IVOM im ersten und zweiten Jahr erhalten, dürfte bei einem großen Anteil an Patienten zumindest im ersten Jahr und bei vielen Patienten auch noch im zweiten Jahr „Visuskontrollen/Verlaufsuntersuchungen“ im monatlichen Intervall erfolgen müssen. Das Minimum wären ca. 10 „Visuskontrollen/ Verlaufsuntersuchungen“ im ersten Jahr und ca. 4 „Visuskontrollen/ Verlaufsuntersuchungen“ im zweiten Jahr, wenn nach 3 initialen IVOM (mit 3 „Visuskontrollen/ Verlaufsuntersuchungen“ jeweils davor) 6 „Visuskontrollen/ Verlaufsuntersuchungen“ in monatlichem Abstand und danach das Intervall zwischen den „Visuskontrollen/ Verlaufsuntersuchungen“ von 6 über 8 auf den letztlich 12 Wochen im zweiten Jahr langsam gesteigert würde.</p> <p>Bei der 4-Jahres-Nachbeobachtung von Patienten mit Makulaödem bei retinalem Venenverschluss zeigte sich für Ranibizumab, dass ein relevanter Anteil dieser Patienten auch im dritten und vierten Jahr weitere IVOM benötigte und vor allem weitere Nachkontrollen erforderlich waren (7). Es ist davon auszugehen, dass dies unter Aflibercept ebenso der Fall sein wird.</p> <p>Die Korrektur der viel zu geringen Zahl an augenärztlichen Untersuchungen im Dossier des pU und dem IQWiG-Bericht ist auch deswegen bedeutend, weil von der Anzahl dieser Untersuchungen die Gesamt-Kosten für die ärztliche Behandlung bei dieser Therapie</p>	<p>Kontrolluntersuchungen, wie z.B. Visuskontrollen, Funduskopie, Fluoreszeinangiographie, Spectral Domain Optische Kohärenz-Tomographie (SD-OCT), sind bei allen Therapieoptionen unerlässlich und fallen in der Regel monatlich an. Dabei ergeben sich bezüglich der entstehenden Kosten keine Unterschiede zwischen den Therapiealternativen.</p> <p>Die Fachinformation von Aflibercept empfiehlt das Behandlungsintervall auf dem funktionellen und morphologischen Verlauf zu basieren. Das Kontrollintervall soll durch den behandelnden Arzt festgesetzt werden, dieses kann häufiger sein als das Injektionsintervall. Die Kosten für die morphologischen Untersuchungen, z.B. optische Kohärenz-Tomographie OCT, sind zum Zeitpunkt des Beschlusses ebenfalls nicht zu quantifizieren, da diese Untersuchungen bisher nicht im EBM abgebildet sind. (TG, S. 12f.)</p> <p>Es geht um die durch Fach- und Gebrauchsinformation getriebenen Kosten, welche zu Lasten der GKV anfallen.</p>

Stellungnehmer: DOG/BVA/RG

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	abhängen.	
S. 31, Zeile 32	<p><i>“Aus Sicht des pU werden die Visuskontrollen durch die Quartalspauschale abgedeckt.“</i></p> <p>Richtig ist, dass die Untersuchung des bestkorrigierten Visus und die dazu erforderliche objektive und subjektive Refraktionsbestimmung Leistungen der augenärztlichen Grundpauschale (EBM 06211 bzw. 06212) sind. Allerdings ergibt sich hier ein deutlicher Mehraufwand für die Augenärzte, weil deutlich mehr „Visuskontrollen/Verlaufsuntersuchungen“ erbracht werden müssen als früher ohne diese neue Therapie. Dies äußert sich darin, dass a) die Grundpauschale in mehr Quartalen abgerechnet werden muss und b) innerhalb der augenärztlichen Grundpauschale mehr Untersuchungen als früher erfolgen, wobei der Kalkulation der Grundpauschale eine niedrigere Frequenz zugrunde liegt als bei diesen Patienten. Zwar führt dies im Rahmen der gedeckelten Gesamtvergütung zunächst nicht zu einer Mehrausgabe der Krankenkassen, aber bei Einführung einer EBM-Ziffer für die IVOM dürfte dies über Honorarforderungen der KBV zu Mehrausgaben führen.</p>	<p>Kontrolluntersuchungen, wie z.B. Visuskontrollen, Funduskopie, Fluoreszeinangiographie, Spectral Domain Optische Kohärenz-Tomographie (SD-OCT), sind bei allen Therapieoptionen unerlässlich und fallen in der Regel monatlich an. Dabei ergeben sich bezüglich der entstehenden Kosten keine Unterschiede zwischen den Therapiealternativen.</p> <p>Die Fachinformation von Aflibercept empfiehlt das Behandlungsintervall auf dem funktionellen und morphologischen Verlauf zu basieren. Das Kontrollintervall soll durch den behandelnden Arzt festgesetzt werden, dieses kann häufiger sein als das Injektionsintervall. Die Kosten für die morphologischen Untersuchungen, z.B. optische Kohärenz-Tomographie OCT, sind zum Zeitpunkt des Beschlusses ebenfalls nicht zu quantifizieren, da diese Untersuchungen bisher nicht im EBM abgebildet sind. (TG, S. 12f.)</p> <p>Es sind nur die Kosten zu berechnen, die zu diesem Zeitpunkt für die GKV anfallen und nicht in Zukunft.</p>

Stellungnehmer: DOG/BVA/RG

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
<p>Seite 31 Zeilen 34-36 bis Seite 32 Zeile 2</p>	<p><i>„Ebenso sind morphologische Untersuchungen, z.B. die OCT, die als Verlaufsuntersuchung in der Fach- und Gebrauchsinformation für Aflibercept vorgesehen ist, im EBM nicht abgebildet. Somit setzt der pU für die Behandlung der Patienten mit Aflibercept oder Ranibizumab keine Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen an.“</i></p> <p>Es gibt sehr wohl EBM-Ziffern, die erforderlich werden z.B. die 06333 für die Fundusuntersuchung, die bei jeder Verlaufskontrolle nötig ist, und die 06331 für die Fluoreszenzangiographie, die im Verlauf teilweise notwendig wird. Diese müssten auch bei einer Kostenkalkulation dieser Therapie mit berücksichtigt werden.</p>	<p>Kontrolluntersuchungen, wie z.B. Visuskontrollen, Funduskopie, Fluoreszeinangiographie, Spectral Domain Optische Kohärenz-Tomographie (SD-OCT), sind bei allen Therapieoptionen unerlässlich und fallen in der Regel monatlich an. Dabei ergeben sich bezüglich der entstehenden Kosten keine Unterschiede zwischen den Therapiealternativen. (TG, S. 12)</p> <p>Es geht um die durch Fach- und Gebrauchsinformation getriebenen Kosten, welche zu Lasten der GKV anfallen.</p>

Literaturverzeichnis

1. Brown DM, Heier JS, Clark WL, Boyer DS, Vitti R, Berliner AJ, et al. Intravitreal aflibercept injection for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: 1-year results from the phase 3 COPERNICUS study. *Am J Ophthalmol.* 2013 Mar;155(3):429–437.e7.
2. Korobelnik J-F, Holz FG, Roeder J, Ogura Y, Simader C, Schmidt-Erfurth U, et al. Intravitreal Aflibercept Injection for Macular Edema Resulting from Central Retinal Vein Occlusion: One-Year Results of the Phase 3 GALILEO Study. *Ophthalmology.* 2014 Jan;121(1):202–8.
3. Brown DM, Campochiaro PA, Bhisitkul RB, Ho AC, Gray S, Saroj N, et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology* 2011 Aug;118:1594–602.
4. Campochiaro PA, Brown DM, Awh CC, Lee SY, Gray S, Saroj N, et al. Sustained Benefits from Ranibizumab for Macular Edema following Central Retinal Vein Occlusion: Twelve-Month Outcomes of a Phase III Study. *Ophthalmology* 2011 Oct;118:2041–9.
5. Campochiaro PA, Hafiz G, Channa R, Shah SM, Nguyen QD, Ying H, et al. Antagonism of vascular endothelial growth factor for macular edema caused by retinal vein occlusions: two-year outcomes. *Ophthalmology* 2010 Dec;117:2387–2394 e1–5.
6. Pece A, Isola V, Piermarocchi S, Calori G. Efficacy and safety of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) therapy with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for naive retinal vein occlusion: 1-year follow-up. *Br J Ophthalmol* 2011 Jan;95:56–68.
7. Campochiaro PA, Sophie R, Pearlman J, Brown DM, Boyer DS, Heier JS, et al. Long-term Outcomes in Patients with Retinal Vein Occlusion Treated with Ranibizumab: The RETAIN Study. *Ophthalmology.* 2014 Jan;121(1):209–19.

5.3 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	<< 21.01.2014 >>
Stellungnahme zu	<< Aflibercept/Eylea® >>
Stellungnahme von	<< Novartis Pharma GmbH >>

Am 01.10.2013 hat für Aflibercept mit den Handelsnamen Eylea® ein Verfahren der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V begonnen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 02.01.2014 die entsprechende „Aflibercept (Eylea, neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V“ im Internet veröffentlicht.

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung gibt der G-BA gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Die Novartis Pharma GmbH ist ein betroffenes Unternehmen im Sinne des § 92 Abs. 3a SGB V, da sie die zweckmäßige Vergleichstherapie Ranibizumab vertreibt.

Als betroffenes pharmazeutisches Unternehmen im Sinne des § 92 Abs. 3a SGB V nimmt die Novartis Pharma GmbH zu sechs Punkten wie folgt Stellung:

- 1) Bewertung von in-vitro Daten,
- 2) Berechnungen zur Ableitung des Zusatznutzens,
- 3) Korrektur Grafik Modul 4,
- 4) Deklaration des Zusatznutzens,
- 5) Fehler in Tabellen 4-12, 4-19,
- 6) Anmerkungen zur Aussagen in den Modulen 2 und 3.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bewertung von in-vitro Daten</p> <p>Auf Seite 15 des Modul 2 führt Bayer aus: <i>„Dieser Affinitätsvorteil sowie die zusätzliche hochaffine Bindung von PIGF (11, 47) zusammen mit der entsprechenden Molekulargröße (Aflibercept 115kDa vs. 48kDa Ranibizumab) und längerer intravitrealer (IVT) Halbwertszeit (Aflibercept 4,79 Tage vs. 3,2 Tage Ranibizumab), wie in Modellstudien gezeigt, kann ein verlängertes Dosierungsintervall (s. Abbildung 3; (58)) und damit auch die Reduktion der benötigten intravitrealen Injektionen bei gleichbleibender Wirksamkeit ermöglichen; dies wurde für die feuchte altersbedingte Makuladegeneration bereits klinisch nachgewiesen (59).“</i></p> <p>Die in-vitro Ergebnisse können nach den Standards der evidenzbasierten Medizin nicht auf einen patienten-relevanten Zusatznutzen übertragen werden, ohne dies in entsprechenden kontrollierten Studien zu belegen. Bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration wurde im Rahmen der frühen Nutzenbewertung weder vom IQWiG noch vom G-BA ein Zusatznutzen für Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ranibizumab festgestellt.</p> <p>Auf Seite 41 bzw. 64 des Moduls 3 führt Bayer im Abschnitt „Aflibercept (Eylea®) als neue Behandlungsoption“ in-vitro Ergebnisse an und impliziert im Kontext mit anderen Studienergebnissen einen Zusatznutzen gegenüber Ranibizumab, z.B. bei der Verlängerung der Applikationsintervalle.</p> <p>Dieser Transfer ist irreführend, da kein Vorteil gegenüber Ranibizumab bei patienten-relevanten Endpunkte nach den Standards der evidenz-</p>	<p>Für den Nachweis eines Zusatznutzens gegenüber Ranibizumab schloss der pharmazeutische Unternehmer drei randomisierte kontrollierte Studien (COPERNICUS, GALILEO und CRUISE) in seinen Studienpool ein. In den Pivotalstudien COPERNICUS und GALILEO wurde Aflibercept, in der Zulassungsstudie CRUISE Ranibizumab jeweils gegen Scheininjektion verglichen. Die Kontrollintervention Scheininjektion verwendet der pharmazeutische Unternehmer als Brückenkomparator zur Durchführung eines indirekten Vergleiches. Direkt vergleichende Studien zwischen Aflibercept und Ranibizumab im relevanten Anwendungsgebiet sind zu diesem Zeitpunkt nicht verfügbar. (TG, S. 6f.)</p> <p>Der G-BA erachtet die vorgelegten Daten aus den o.g. Studien und den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommenen indirekten Vergleich aus den folgenden Gründen als nicht geeignet für den Nachweis eines Zusatznutzens:</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier keine Daten für Aflibercept bzw. Ranibizumab entsprechend der zugelassenen Behandlungsschemata vor. Damit sind die eingeschlossenen Studien nicht geeignet für einen adäquaten indirekten Vergleich zur Beantwortung der Fragestellung. (TG, S. 9)</p> <p>Aus Sicht der G-BA mangelt es an einer evidenten Datengrundlage hinsichtlich der Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept. Die mit dem Dossier vorgelegten Unterlagen sind somit zum Beleg des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht hinreichend. (TG, S. 10)</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>basierten Medizin belegt werden konnte. Dies trifft auch auf den postulierten Vorteil bei der Verlängerung der Applikationsfrequenzen bzw. der Frequenz der Arztbesuche zu.</p>	
<p>Berechnungen zur Ableitung des Zusatznutzens</p> <p>Modul 3, Seite 54 äußert Bayer die Überzeugung, „<i>dass ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen der Therapie mit Aflibercept gegenüber Ranibizumab bezüglich der Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines ZVV bei erwachsenen Patienten besteht.</i>“ Es werden in diesem Kontext Verbesserungen bei der Lebensqualität und der Sehschärfe angeführt.</p> <p>Hierbei ist anzumerken, dass keiner der postulierten Effekte eine statistische Signifikanz aufweist, so dass kein Zusatznutzen deklariert werden kann. Der angeführte „qualitative (numerische) Zusatznutzen“ ist ferner aufgrund statistischer Mängel anfechtbar.</p> <p>Darüber hinaus werden basierend auf graphischen Abbildungen Schlüsse gezogen (z.B. S. 25 in Modul 4): „<i>Die grafische Gegenüberstellung der Ergebnisse für diesen Endpunkt (siehe Abbildung 2) deutet auf eine numerische Überlegenheit von VEGF Trap-Eye gegenüber Ranibizumab für diesen Wirksamkeitsparameter hin, welches im indirekten Vergleich bestätigt wurde (siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.1).</i>“</p> <p>Diese graphische Gegenüberstellung entspricht dem indirekten Vergleich und ist insofern irreführend, da sie mit den gleichen statistischen Mängeln behaftet ist. Dies führt zu einem „Vergleich von Äpfeln mit Birnen“. Die im Dossier gewählten Abbildungen (z.B. Abb. 2 auf Seite 26 im Modul 3, bzw. Abbildungen im Modul 4 z.B. auf S. 113, 125, 136 sowie entsprechende Schlussfolgerungen auf z.B. den Seiten 251, 252, 265, 266, 272, 275 etc.) scheinen Unterschiede zu suggerieren, können aber daher nicht für die Deklaration eines Zusatznutzens herangezogen</p>	<p>Für den Nachweis eines Zusatznutzens gegenüber Ranibizumab schloss der pharmazeutische Unternehmer drei randomisierte kontrollierte Studien (COPERNICUS, GALILEO und CRUISE) in seinen Studienpool ein. In den Pivotalstudien COPERNICUS und GALILEO wurde Aflibercept, in der Zulassungsstudie CRUISE Ranibizumab jeweils gegen Scheininjektion verglichen. Die Kontrollintervention Scheininjektion verwendet der pharmazeutische Unternehmer als Brückenkompator zur Durchführung eines indirekten Vergleiches. Direkt vergleichende Studien zwischen Aflibercept und Ranibizumab im relevanten Anwendungsgebiet sind zu diesem Zeitpunkt nicht verfügbar. (TG, S. 6f.)</p> <p>Der G-BA erachtet die vorgelegten Daten aus den o.g. Studien und den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommenen indirekten Vergleich aus den folgenden Gründen als nicht geeignet für den Nachweis eines Zusatznutzens:</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier keine Daten für Aflibercept bzw. Ranibizumab entsprechend der zugelassenen Behandlungsschemata vor. Damit sind die eingeschlossenen Studien nicht geeignet für einen adäquaten indirekten Vergleich zur Beantwortung der Fragestellung.</p> <p>In allen drei vom pharmazeutischen Unternehmer eingeschlossenen Studien erfolgt in den ersten 24 Behandlungswochen ein fixes Behandlungsregime von 6 monatlichen IVT-Injektionen. Dieser Zeitraum wurde vom pharmazeutischen Unternehmer für den indirekten Vergleich von Aflibercept mit Ranibizumab herangezogen. Auf einen indirekten Vergleich der über die 24. Behandlungswoche hinausgehenden Untersu-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>werden. Dies betrifft analog z.B. die Seiten 32, 34, 35, 36 etc. im Modul 4.</p> <p>Dies steht ferner im Gegensatz zu Bayers eigenen Aussagen an anderer Stelle im Dossier (Seite 36/37 im Modul 4): <i>„Ohne das Vorliegen einer vergleichenden Head-to-Head-Studie der beiden Arzneimittel, in der beide Medikamente nach aktuellem EMA-Label verabreicht werden, kann der Zusatznutzen von VEGF Trap-Eye gegenüber Ranibizumab nicht belegt oder quantifiziert werden.“</i></p>	<p>chungszeiträume verzichtet er mit der Begründung, dass die vorhandenen Unterschiede in den Kontrollarmen der eingeschlossenen Studien keinen adäquaten indirekten Vergleich ermöglichen. Allerdings spiegelt das Therapieschema der Behandlungsphase I nicht die Vorgaben der für die ärztliche Behandlung maßgeblichen Zulassungen der beiden Wirkstoffe wider. Der pharmazeutische Unternehmer bestätigt die Abweichung und begründet den Einschluss der Studien mit der Vergleichbarkeit der Therapieregime untereinander bis zur Endpunkterhebung in Woche 24 sowie der Verwendung der Scheininjektion als gemeinsamen Komparator.</p> <p>Beide Substanzen werden gemäß aktuellem Zulassungsstatus initial zunächst im monatlichen Abstand appliziert, bis der funktionelle und morphologische Befund (Aflibercept) bzw. Visus (Ranibizumab) bei drei aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil ist. Basierend auf den zuvor genannten Kriterien ist in der Folge eine Verlängerung der Behandlungsintervalle, ggf. auch eine Unterbrechung der Weiterbehandlung möglich. Für den Fall einer ausbleibenden Verbesserung des funktionellen und morphologischen Befundes (Aflibercept) bzw. der Sehschärfe (Ranibizumab) nach den ersten drei Injektionen wird bei beiden Präparaten eine Weiterbehandlung nicht empfohlen. Keiner der zuvor genannten Aspekte wird im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers in Form entsprechender Analysen abgebildet. Damit ist weder eine Aussage zum Anteil der Responder bzw. Non-Responder noch eine Abschätzung der Patientenzahl mit zulassungskonformer Behandlung möglich. Auch bleibt ungeklärt, inwieweit die abweichenden zugelassenen Wiederbehandlungskriterien von Aflibercept und Ranibizumab eine Effektmodifikation hinsichtlich Therapieeffektivität und Erkrankungsverlauf bewirken.</p> <p>Im indirekten Vergleich unterbleibt die Untersuchung von Nebenwirkun-</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gen. Der pharmazeutische Unternehmer untersucht ausschließlich die Nutzenendpunkte der Zulassungsstudien der ersten, 24-wöchigen Behandlungsphase. Er begründet sein Vorgehen damit, dass aus der Publikation der Studie CRUISE kein zusammenfassender Gesamtüberblick der Sicherheitsdaten nach 24 und 52 Wochen zu entnehmen sei und somit ein Vergleich dieser Daten mit Ergebnissen der Studien COPERNICUS und GALILEO nicht durchführbar ist. Jedoch ist die Untersuchung von Nebenwirkungen bei der Durchführung eines adäquaten indirekten Vergleichs unerlässlich. Nur so kann eine Bewertung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses einer Intervention erfolgen, um in der Folge eine Gesamtaussage zum Zusatznutzen treffen zu können.</p> <p>Fazit:</p> <p>Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie der Stellungnahmen, stellt der G-BA keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dexamethason (Intravitreales Implantat) oder Ranibizumab fest.</p> <p>Aus Sicht der G-BA mangelt es an einer evidenten Datengrundlage hinsichtlich der Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept. Die mit dem Dossier vorgelegten Unterlagen sind somit zum Beleg des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht hinreichend.</p> <p>Der Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dexamethason (Intravitreales Implantat) oder Ranibizumab ist damit nicht belegt. (TG, S. 9f.)</p>
<p>Korrektur Grafik Modul 4 Auf Seite 23 im Modul 4 ist das Behandlungsschema der CRUISE Stu-</p>	<p>Wie bei COPERNICUS und GALILEO erfolgte in Behandlungsphase I der CRUISE-Studie der Vergleich von Intervention und Kontrolle nach einem fixen vierwöchigen Applikationsschema und einer primären End-</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die irreführend dargestellt worden. In der Studie erfolgte nach 6 Monaten ein Wechsel in den jeweiligen PRN-Arm, während es in der Abbildung so wirkt, als seien es 12 Monate.</p>	<p>punktauswertung in Woche 24 unter Verzicht auf eine vorangehende Behandlung vor der Datenerhebung. Während der Behandlungsphase II wurden wie bei den Studien zu Aflibercept die jeweilige Behandlung gemäß prädefinierter Wiederbehandlungskriterien¹⁶ adaptiert. Diese Kriterien sind jedoch nicht identisch mit denen der Studien COPERNICUS und GALILEO. In den beiden Interventionsarmen erfolgte unter Beibehaltung der jeweiligen Dosisstärke eine Modifikation der Dosierungsintervalle, wenn mindestens ein Wiederbehandlungskriterium⁵ bei den monatlichen Visiten erfüllt war. Im Kontrollarm hingegen wurde unter den gleichen Bedingungen von Scheininjektionen auf die Gabe von 0,5mg Ranibizumab als IVT nach PRN-Schema gewechselt. (TG, S.9)</p>
<p>Deklaration des Zusatznutzens</p> <p>Auf S. 37 im Modul 4 äußert Bayer die „Überzeugung, dass eine Studie mit direktem Vergleich der beiden gemäß ihres jeweiligen EMA Labels angewendeten Arzneimittel eine Überlegenheit und einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von VEGF Trap-Eye gegenüber Ranibizumab zeigen würde.“</p> <p>Die Überzeugung Bayers ist nicht nach den Standards der evidenzbasierten Medizin durch entsprechende Studienevidenz belegt und damit nicht relevant für die hier betrachtete Bewertung.</p>	<p>Zum Zeitpunkt der Beschlussfassung liegen keine Ergebnisse aus direkten Vergleichsstudien für Aflibercept, Ranibizumab und Dexamethason vor. (TG, S. 6)</p> <p>Für den Nachweis eines Zusatznutzens gegenüber Ranibizumab schloss der pharmazeutische Unternehmer drei randomisierte kontrollierte Studien (COPERNICUS, GALILEO und CRUISE) in seinen Studienpool ein. In den Pivotalstudien COPERNICUS und GALILEO wurde Aflibercept, in der Zulassungsstudie CRUISE Ranibizumab jeweils gegen Scheininjektion verglichen. Die Kontrollintervention Scheininjektion verwendet der pharmazeutische Unternehmer als Brückenkompator zur Durchführung eines indirekten Vergleiches. Direkt vergleichende Studien zwischen Aflibercept und Ranibizumab im relevanten Anwendungsgebiet sind zu diesem Zeitpunkt nicht verfügbar. (TG, S. 6f.)</p>
<p>Fehler in Tabellen 4-12, 4-19</p>	

¹⁶ Wiederbehandlungskriterien: bestkorrigierte Sehschärfe $\leq 20/40$ auf der Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)-Tafel oder zentrale Foveadicke $\geq 250 \mu\text{m}$ in der optischen Kohärenztomografie (OCT).

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der Tabelle 4-12 auf Seite 98 des Modul 4 ist für BCVA > 20/200 bei Ranibizumab 0,5 mg die Prozentangabe fehlerhaft (76,9% statt der angegebenen 66,9%).</p> <p>In Tabelle 4-19 wird angegeben: „In der Publikation der CRUISE-Studie befinden sich keine Angaben zur Art der analysierten Studienpopulation (12, 13).“ In der hier zitierten Quelle 12 (1) des Dossiers findet sich jedoch die Angabe: “Unless otherwise noted, the intent-to-treat approach was used for efficacy analyses and included all patients as randomized.” Dies betrifft analog die im Dossier zitierte Quelle 13 (2): “Analyses of efficacy endpoints for the observation period were based on the intent-to-treat population, with subjects grouped according to their assigned treatment. Missing values were imputed using the last-observation-carried-forward method, unless otherwise noted.”</p>	
<p>Anmerkungen zur Aussagen in den Modulen 2 und 3</p> <p>Auf Seite 10 im Modul 2 wird angeführt: „Aflibercept wurde speziell zum Eingreifen in Prozesse entwickelt, die mit einer erhöhten Gefäßpermeabilität und dem Wachstum neuer Blutgefäße einhergehen, die zu Netzhautödemen, Ischämien und Blutungen im Rahmen von neovaskulären Erkrankungen des Auges führen.“</p> <p>Aus der gewählten Formulierung könnte der Eindruck entstehen, dass der initiale Fokus der Entwicklung die Anwendung am Auge war. Entsprechend der in clinicaltrials.gov aufgeführten Studienhistorie wurde das Molekül in dieser Form initial für die Onkologie entwickelt.</p> <p>Auf Seite 42 im Modul 3 wird angeführt: „Aflibercept ist bereits in der</p>	<p>Der Wirkstoff Aflibercept hat am 22. November 2012 die Zulassung für das Anwendungsgebiet „Zur Behandlung von Erwachsenen mit neovaskulärer (feuchter) altersbedingter Makuladegeneration“ erhalten und das Arzneimittel mit dem Handelsnamen Eylea® wurde am 15. Dezember 2012 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.</p> <p>Für diesen Wirkstoff wurde am 1. Februar 2013 zudem eine Zulassung für die Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms in Kombination mit einer Chemotherapie bestehend aus Irinotecan/5-Fluorouracil/Folinsäure (FOLFIRI) erteilt und das Arzneimittel mit diesem Anwendungsgebiet (Handelsname: Zaltrap®) am 1. März 2013 in den Verkehr gebracht.</p> <p>Am 26. August 2013 hat Aflibercept die Zulassung für ein neues An-</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Indikation „feuchte AMD“ zugelassen (48) und zählt aufgrund seiner hohen Wirksamkeit dort bereits zu den Standardtherapien (49). Die sichere und nebenwirkungsarme Anwendung von Aflibercept ist damit auch über klinische Studien hinaus in der Praxis ausreichend erprobt.“</i></p> <p>Durch die gewählte Formulierung könnte der Eindruck entstehen, dass „die hohe Wirksamkeit“ den Standardtherapien wie Ranibizumab überlegen wäre. Dies hat der G-BA im „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 06.06.2013 abgelehnt. Aflibercept wurde am 22.11.2012 in der „feuchten AMD“ zugelassen (Seite 17, Modul 2). Im Gegensatz zu Ranibizumab (erste Zulassung im Januar 2007 (3)) ist die genannte Erprobung in der Praxis damit zeitlich deutlich begrenzter.</p>	<p>wendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird. (TG, S. 2)</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

- (1) Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, Li Z, Gray S, Saroj N, et al. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010 Jun;117(6):1124-33.
- (2) Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, Gray S, Saroj N, Rundle AC, et al. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010 Jun;117(6):1102-12.
- (3) Novartis Pharma. Fachinformation Lucentis. 2013.

5.4 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V., vfa

Datum	23.01.2014
Stellungnahme zu	Aflibercept/Eylea®
Stellungnahme von	vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Ch.-Markos Dintsios/Dr. Andrej Rasch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Am 2. Januar 2014 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Aflibercept (Eylea®) von der Bayer Vital GmbH im neuen Anwendungsgebiet „Behandlung von Erwachsenen mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschluss (ZVV)“ im Vergleich zu Ranibizumab veröffentlicht. Hierbei kommt das IQWiG in seiner Gesamtschau zum Ergebnis, dass sich für Aflibercept im Vergleich zu Ranibizumab aufgrund fehlender relevanter Daten für die Bewertung des Zusatznutzens kein Beleg für einen Zusatznutzen ergibt.</p> <p>Der Hersteller hat auf Basis von 3 randomisierten kontrollierten Studien (COPERNICUS & GALILEO für Aflibercept und CRUISE für Ranibizumab) mit Scheininjektionen als Brückenkomparator einen indirekten Vergleich zwischen Aflibercept und Ranibizumab durchgeführt. Dieser indirekte Vergleich ist nach Auffassung des IQWiG aber nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber Ranibizumab zu belegen, da in den hierfür herangezogenen Studien weder Aflibercept noch Ranibizumab gemäß der für Deutschland gültigen Zulassung angewendet wurden. Laut Fachinformation für beide Arzneimittel sollen mindestens 3 Injektionen mit Aflibercept bzw. Ranibizumab nötig sein, um einen parallel über 3 monatliche Verlaufskontrollen hinweg stabil ge-</p>	<p>Der G-BA erachtet die vorgelegten Daten aus den o.g. Studien und den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommenen indirekten Vergleich aus den folgenden Gründen als nicht geeignet für den Nachweis eines Zusatznutzens:</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier keine Daten für Aflibercept bzw. Ranibizumab entsprechend der zugelassenen Behandlungsschemata vor. Damit sind die eingeschlossenen Studien nicht geeignet für einen adäquaten indirekten Vergleich zur Beantwortung der Fragestellung.</p> <p>In allen drei vom pharmazeutischen Unternehmer eingeschlossenen Studien erfolgt in den ersten 24 Behandlungswochen ein fixes Behandlungsregime von 6 monatlichen IVT-Injektionen. Dieser Zeitraum wurde vom pharmazeutischen Unternehmer für den indirekten Vergleich von Aflibercept mit Ranibizumab herangezogen. Auf einen indirekten Vergleich der über die 24. Behandlungswoche hinausgehenden Untersuchungszeiträume verzichtet er mit der Begründung, dass die vorhandenen Unterschiede in den Kontrollarmen der eingeschlossenen Studien keinen adäquaten indirekten Vergleich ermöglichen. Allerdings spiegelt das Therapieschema der Behandlungsphase I nicht die Vorgaben der für die ärztliche Behandlung maßgeblichen Zulassungen der beiden Wirkstoffe wider. Der pharmazeutische Unternehmer bestätigt die Abweichung und begründet den Einschluss der Studien mit der Vergleichbarkeit der Therapieregime untereinander bis zur Endpunkterhebung in Woche 24 sowie der Verwendung der Scheininjektion als gemeinsamen Komparator.</p> <p>Beide Substanzen werden gemäß aktuellem Zulassungsstatus initial</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bliebenen Befund oder ein Therapieversagen festzustellen. In der 1. Behandlungsphase aller 3 Studien waren 6 Injektionen mit der jeweiligen Studienmedikation bis einschließlich der 20. Woche vorgesehen. Die Weiterbehandlung wurde aber nicht von der Entwicklung des individuellen Patientenbefunds abhängig gemacht.</p> <p>Der Hersteller selbst gibt in seinem Dossier an, dass die 3 für den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien nicht zulassungskonform durchgeführt wurden; er begründet deren Einschluss damit, dass in allen 3 Studien das jeweilige Behandlungsregime konsequent bis zum Zeitpunkt der Auswertung des primären Endpunkts nach Woche 24 fortgeführt worden sei. Nach Auffassung des IQWiG stellt dies keine ausreichende Begründung für die Heranziehung dieser Studien als Nutzenbelege dar. Das IQWiG bemängelt weiterhin das Fehlen von Responderanalysen, die für eine Einschätzung des Patientenanteils benötigt würden, für den ohnehin monatliche Gaben des entsprechenden Wirkstoffs über die Dauer der 1. Behandlungsphase bzw. ein Absetzen der Behandlung notwendig gewesen wären.</p> <p>Erneut zeigt sich das Dilemma für Hersteller, aus der Evidenz vorhandener Studien mithilfe von Annahmen und indirekten Vergleichen einen Zusatznutzen herzuleiten. Die vom IQWiG aufgestellten formalen Hürden für adjustierte indirekte Vergleiche scheinen in solchen Konstellationen unüberwindbar. Ferner erkennt das IQWiG bei seiner Forderung nach Responderanalysen hinsichtlich der Behandlungsdauer, dass der Hersteller lediglich veröffentlichte Daten zu den fremdgesponserten Studien vorlegen</p>	<p>zunächst im monatlichen Abstand appliziert, bis der funktionelle und morphologische Befund (Aflibercept) bzw. Visus (Ranibizumab) bei drei aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil ist. Basierend auf den zuvor genannten Kriterien ist in der Folge eine Verlängerung der Behandlungsintervalle, ggf. auch eine Unterbrechung der Weiterbehandlung möglich. Für den Fall einer ausbleibenden Verbesserung des funktionellen und morphologischen Befundes (Aflibercept) bzw. der Sehschärfe (Ranibizumab) nach den ersten drei Injektionen wird bei beiden Präparaten eine Weiterbehandlung nicht empfohlen. Keiner der zuvor genannten Aspekte wird im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers in Form entsprechender Analysen abgebildet. Damit ist weder eine Aussage zum Anteil der Responder bzw. Non-Responder noch eine Abschätzung der Patientenzahl mit zulassungskonformer Behandlung möglich. Auch bleibt ungeklärt, inwieweit die abweichenden zugelassenen Wiederbehandlungskriterien von Aflibercept und Ranibizumab eine Effektmodifikation hinsichtlich Therapieeffektivität und Erkrankungsverlauf bewirken.</p> <p>Im indirekten Vergleich unterbleibt die Untersuchung von Nebenwirkungen. Der pharmazeutische Unternehmer untersucht ausschließlich die Nutzenendpunkte der Zulassungsstudien der ersten, 24-wöchigen Behandlungsphase. Er begründet sein Vorgehen damit, dass aus der Publikation der Studie CRUISE kein zusammenfassender Gesamtüberblick der Sicherheitsdaten nach 24 und 52 Wochen zu entnehmen sei und somit ein Vergleich dieser Daten mit Ergebnissen der Studien COPERNICUS und GALILEO nicht durchführbar ist. Jedoch ist die Untersuchung von Nebenwirkungen bei der Durchführung eines adäquaten indirekten Vergleichs unerlässlich. Nur so kann eine Bewertung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses einer Intervention erfolgen, um in der Folge eine Gesamtaussage zum Zusatznutzen treffen zu können.</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>kann, die im Rahmen von indirekten Vergleichen eingeschlossen werden. Somit sind ohne Zugang zu weiteren Daten auch keine Responderanalysen möglich.</p> <p>Abschließend sei angemerkt, dass die Zulassung des hier bewerteten Medikaments und damit auch dessen Anwendung auf Basis der im Dossier eingeschlossenen Studien erfolgte und dass durchaus Evidenz aus Studien, die keine wortwörtliche fachinformationskonforme Anwendung vorsehen, gewonnen werden kann. Ein solches Vorgehen ist den Zulassungsbehörden bekannt und wird von diesen auch aktiv angewendet.</p>	<p>Fazit:</p> <p>Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie der Stellungnahmen, stellt der G-BA keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dexamethason (Intravitreales Implantat) oder Ranibizumab fest.</p> <p>Aus Sicht der G-BA mangelt es an einer evidenten Datengrundlage hinsichtlich der Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept. Die mit dem Dossier vorgelegten Unterlagen sind somit zum Beleg des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht hinreichend.</p> <p>Der Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dexamethason (Intravitreales Implantat) oder Ranibizumab ist damit nicht belegt. (TG, S. 9f.)</p>
<p>Hintergrund</p> <p>Im Rahmen seiner Nutzenbewertung hat das IQWiG einen medizinisch-fachliche Beraterin (Daniela Claessens, Augenärztliche Gemeinschaftspraxis, Köln) sowie mehrere Patientenvertreter (Andreas Bethke, Deutscher Blinden- und Sehbehindertenverband e. V.; Claus Gehrig, Pro Retina Deutschland e. V.; Gerhard Kouba, Bund zur Förderung Sehbehinderter e. V.) eingebunden. Die Fragen an und die Antworten externer Personen dienen der Meinungsbildung beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse der Nutzenbewertung durchaus beeinflussen, weil sie zwangsläufig ein subjektives Moment beinhalten. Aus diesem Grund und um das Transparenzgebot, das sich das IQWiG selbst auferlegt</p>	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>hat, einzuhalten, sollten sowohl die Fragen als auch die Antworten veröffentlicht werden, damit der pharmazeutische Unternehmer (pU) dazu Stellung nehmen kann. Außerdem wäre es wünschenswert, wenn in zukünftigen Verfahren mehrere Sachverständige beteiligt werden (z.B. per Delphi-Panel), um das potenzielle Risiko einzudämmen, die Nutzenbewertung auf ggf. verzerrte Einzelmeinungen aufzubauen. Die Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften sowie der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen ist vor diesem Hintergrund zu fordern.</p>	
<p>2.1 Kurzfassung und 2.2 Fragestellung in Kombination mit 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen und 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Das IQWiG führt in seiner Dossierbewertung folgendes aus: „Der pU legt keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Der Studienpool des pU enthält 3 RCTs im relevanten Anwendungsgebiet, auf deren Basis er einen indirekten Vergleich zwischen Aflibercept (Studien COPERNICUS und GALILEO) und Ranibizumab (Studie CRUISE) über den Brückenkomparator Scheininjektion durchführt. Der indirekte Vergleich ist aber nicht geeignet, um den Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber Ranibizumab abzubilden. Dies ist dadurch begründet, dass in den 3 vom pU für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien weder Aflibercept noch Ranibizumab gemäß der für Deutschland gültigen Zulassung angewendet wurden“. Bezüglich der Zulassung in Deutschland wird vom IQWiG auf den Text der Fachin-</p>	<p>Es wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Daten für Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dexamethason (Intravitreales Implantat) vorgelegt.</p> <p>Für den Nachweis eines Zusatznutzens gegenüber Ranibizumab schloss der pharmazeutische Unternehmer drei randomisierte kontrollierte Studien (COPERNICUS, GALILEO und CRUISE) in seinen Studienpool ein. In den Pivotalstudien COPERNICUS und GALILEO wurde Aflibercept, in der Zulassungsstudie CRUISE Ranibizumab jeweils gegen Scheininjektion verglichen. Die Kontrollintervention Scheininjektion verwendet der pharmazeutische Unternehmer als Brückenkomparator zur Durchführung eines indirekten Vergleiches. Direkt vergleichende Studien zwischen Aflibercept und Ranibizumab im relevanten Anwendungsgebiet sind zu diesem Zeitpunkt nicht verfügbar. (TG, S. 6f.)</p> <p>Der G-BA erachtet die vorgelegten Daten aus den o.g. Studien und den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommenen indirekten Vergleich aus den folgenden Gründen als nicht geeignet für den Nachweis eines Zusatznutzens:</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier keine Daten für Af-</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>formationen verwiesen: „Laut Fachinformation von Aflibercept wird die Behandlung nach der Initialinjektion monatlich solange fortgeführt, bis der funktionelle und morphologische Befund bei 3 aufeinanderfolgenden monatlichen Verlaufskontrollen stabil bleibt (nachfolgend als stabiler Befund bezeichnet). Danach sollte laut Fachinformation erneut abgeklärt werden, ob eine Weiterbehandlung erforderlich ist. Bei stabilem Befund kann das Behandlungsintervall bei Bedarf schrittweise verlängert werden. Darüber hinaus beschreibt die Fachinformation von Aflibercept, dass eine Fortführung der Behandlung nicht empfohlen wird, wenn sich der funktionelle und morphologische Befund im Verlauf der ersten 3 Injektionen nicht verbessert (nachfolgend als Therapieversagen bezeichnet). Auch die Fachinformation von Ranibizumab sieht die Fortsetzung der monatlichen Behandlung vor, bis der maximale Visus erreicht ist. Ein maximaler Visus ist laut Fachinformation definiert als Visus des Patienten unter Behandlung mit Ranibizumab, der bei 3 aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil bleibt (nachfolgend als stabiler Befund bezeichnet). Anschließend sieht die Fachinformation eine monatliche Visuskontrolle vor. Stellt sich über den Verlauf der ersten 3 Injektionen keine Verbesserung der Sehschärfe ein, so ist laut Fachinformation eine Weiterbehandlung ebenfalls nicht zu empfehlen“ und leitete daraus ab, dass jeweils mindestens 3 Injektionen mit Aflibercept bzw. Ranibizumab nötig sind. Frühestens zu einem Zeitpunkt, an dem 3 Injektionen erfolgt sind, kann ein parallel über 3 monatliche Verlaufskontrollen hinweg stabil gebliebener Befund oder ein Therapieversagen festgestellt werden. Darauf bezogen moniert das</p>	<p>libercept bzw. Ranibizumab entsprechend der zugelassenen Behandlungsschemata vor. Damit sind die eingeschlossenen Studien nicht geeignet für einen adäquaten indirekten Vergleich zur Beantwortung der Fragestellung.</p> <p>In allen drei vom pharmazeutischen Unternehmer eingeschlossenen Studien erfolgt in den ersten 24 Behandlungswochen ein fixes Behandlungsregime von 6 monatlichen IVT-Injektionen. Dieser Zeitraum wurde vom pharmazeutischen Unternehmer für den indirekten Vergleich von Aflibercept mit Ranibizumab herangezogen. Auf einen indirekten Vergleich der über die 24. Behandlungswoche hinausgehenden Untersuchungszeiträume verzichtet er mit der Begründung, dass die vorhandenen Unterschiede in den Kontrollarmen der eingeschlossenen Studien keinen adäquaten indirekten Vergleich ermöglichen. Allerdings spiegelt das Therapieschema der Behandlungsphase I nicht die Vorgaben der für die ärztliche Behandlung maßgeblichen Zulassungen der beiden Wirkstoffe wider. Der pharmazeutische Unternehmer bestätigt die Abweichung und begründet den Einschluss der Studien mit der Vergleichbarkeit der Therapieregime untereinander bis zur Endpunkterhebung in Woche 24 sowie der Verwendung der Scheininjektion als gemeinsamen Komparator.</p> <p>Beide Substanzen werden gemäß aktuellem Zulassungsstatus initial zunächst im monatlichen Abstand appliziert, bis der funktionelle und morphologische Befund (Aflibercept) bzw. Visus (Ranibizumab) bei drei aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil ist. Basierend auf den zuvor genannten Kriterien ist in der Folge eine Verlängerung der Behandlungsintervalle, ggf. auch eine Unterbrechung der Weiterbehandlung möglich. Für den Fall einer ausbleibenden Verbesserung des funktionellen und morphologischen Befundes (Aflibercept) bzw. der Sehschärfe (Ranibizumab) nach den ersten drei Injektionen wird bei</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG, dass die Behandlungsregimes der 1. Behandlungsphase aller 3 Studien (COPERNICUS & GALILEO für Aflibercept und CRUISE für Ranibizumab) 6 IVT-Injektionen mit der jeweiligen Studienmedikation bis einschließlich Woche 20 als fest eingeplant vorsehen und somit dass eine Weiterbehandlung nicht abhängig gemacht wurde von der Entwicklung des individuellen Patientebefunds. Dieses Behandlungsregime entspricht laut IQWiG nicht den Anforderungen der Zulassungen von Aflibercept und Ranibizumab. Nach Auffassung des vfa, und auch so im Dossier wiedergegeben, ist der Hersteller dessen im Klaren und beansprucht auch keine zulassungskonforme Anwendung im Rahmen der Studie, nichtsdestotrotz ist aus dem adjustierten indirekten Vergleich zwischen Aflibercept und Ranibizumab mit Scheininjektionen als Brückenkomparator Evidenz generierbar, denn, wie auch vom Hersteller hervorgehoben, es ist in allen 3 Studien das jeweilige Behandlungsregime konsequent bis zum Zeitpunkt der Auswertung des primären Endpunkts nach Woche 24 fortgeführt worden (alle 4 Wochen), also ist somit auch eine Strukturidentität der Studien in ihrem Behandlungsregime gewährleistet. Ähnliches gilt auch für die jeweils eingeschlossenen Studienkollektive in ihren Charakteristika, so dass sich nach Auffassung gerade hier eine ideale Konstellation für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs mit einem geschlossenen Loop (Dreieck) über den gemeinsamen Brückenkomparator ergibt, die zu Ergebnissen führt, die auf eine Gleichwertigkeit der Interventionen hindeuten, unabhängig davon, ob das entsprechende Behandlungsregime deckungsgleich mit den Fachinformationen ist, da hier im Rah-</p>	<p>beiden Präparaten eine Weiterbehandlung nicht empfohlen. Keiner der zuvor genannten Aspekte wird im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers in Form entsprechender Analysen abgebildet. Damit ist weder eine Aussage zum Anteil der Responder bzw. Non-Responder noch eine Abschätzung der Patientenzahl mit zulassungskonformer Behandlung möglich. Auch bleibt ungeklärt, inwieweit die abweichenden zugelassenen Wiederbehandlungskriterien von Aflibercept und Ranibizumab eine Effektmodifikation hinsichtlich Therapieeffektivität und Erkrankungsverlauf bewirken.</p> <p>Im indirekten Vergleich unterbleibt die Untersuchung von Nebenwirkungen. Der pharmazeutische Unternehmer untersucht ausschließlich die Nutzenendpunkte der Zulassungsstudien der ersten, 24-wöchigen Behandlungsphase. Er begründet sein Vorgehen damit, dass aus der Publikation der Studie CRUISE kein zusammenfassender Gesamtüberblick der Sicherheitsdaten nach 24 und 52 Wochen zu entnehmen sei und somit ein Vergleich dieser Daten mit Ergebnissen der Studien COPERNICUS und GALILEO nicht durchführbar ist. Jedoch ist die Untersuchung von Nebenwirkungen bei der Durchführung eines adäquaten indirekten Vergleichs unerlässlich. Nur so kann eine Bewertung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses einer Intervention erfolgen, um in der Folge eine Gesamtaussage zum Zusatznutzen treffen zu können.</p> <p>Fazit:</p> <p>Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie der Stellungnahmen, stellt der G-BA keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dexamethason (Intravitreales Implantat) oder Ranibizumab fest.</p> <p>Aus Sicht der G-BA mangelt es an einer evidenten Datengrundlage hin-</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>men des Analogieschlusses – ein Vorgehen, das von den Zulassungsbehörden durchaus Anwendung findet – auch auf die Ergebnisse nach Umsetzung der Interventionen anhand der geltenden Fachinformation rückgeschlossen werden kann. Das IQWiG fährt fort, dass der Hersteller im Dossier auch keine Analysen zu Respondern (stabiler Befund über 3 monatliche Verlaufskontrollen) bzw. Non-Respondern (fehlende Verbesserung über den Verlauf von 3 Injektionen) im Verlauf der Studien vorlegt. Solche Analysen könnten nach Auffassung des IQWiG eine Einschätzung möglich machen, wie groß der Anteil der Patienten in den von ihm eingeschlossenen Studien war, für den ohnehin monatliche Gaben des entsprechenden Wirkstoffs über die Dauer der 1. Behandlungsphase bzw. ein Absetzen der Behandlung notwendig gewesen wären. Interessanterweise wird auch im Begleitdokument „Unterlage nach 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerFO“ vom Hersteller unter der Rubrik Modul 4 – Abschnitt 4.3.2.1.3.4 unter dem Satz „Im Rahmen des indirekten Vergleichs wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.“ aufgeführt, dass der Grund für das Fehlen der Subgruppenanalyse ist, dass BAYER bei der Durchführung des indirekten Vergleichs auf die publizierten Daten der Studien der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ranibizumab (Lucentis®) angewiesen ist. Die dem indirekten Vergleich für Ranibizumab (Lucentis®) zugrunde liegende Publikation der CRUISE-Studie (Brown et al, 2010) enthält keine ausreichenden Informationen zu den Endpunktergebnissen der Subgruppen und es liegen BAYER auch keine weiteren Studiendaten vor, die eine Auswertung nach Subgruppen im Rahmen des indirekten Ver-</p>	<p>sichtlich der Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept. Die mit dem Dossier vorgelegten Unterlagen sind somit zum Beleg des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht hinreichend.</p> <p>Der Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dexamethason (Intravitreales Implantat) oder Ranibizumab ist damit nicht belegt. (TG, S. 9f.)</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gleichs ermöglicht hätten. Aus diesen Ausführungen und aus der hinlänglich – auch dem IQWiG sicherlich – bekannten Tatsache, dass Hersteller nicht über eine Einsicht in Studienprotokolle oder Rohdaten von drittgesponsorten Studien (hier CRUISE-Studie mit Novartis als Sponsor) verfügen, mutet die Aufforderung des IQWiG sowohl alternativ Responderanalysen zum stabilen Befund über 3 monatliche Verlaufskontrollen als auch sonstige Subgruppenanalysen aus dem adjustierten indirekten Vergleich zumindest unbedacht, wenn nicht bereits zynisch. Ferner gilt es nach Auffassung des vfa festzuhalten, dass durch das Vorgehen des IQWiG die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs, der per definitionem zumindest nach Auffassung des IQWiG unsicherer als ein direkter Vergleich ist, nicht möglich wird und dass dies auch gegen die Grundmaximen sowohl der Evidenzbasierten Medizin als auch der Entscheidungstheorie verstößt. Dies geschieht aus folgenden Gründen: (i) vorhandene Evidenz würde verworfen werden, unabhängig davon, ob diese Evidenz aufgrund der nicht fachinformationskonformen Interventionsregime geringer belastbar ist oder nicht; (ii) Entscheidungen unter Unsicherheit – und klinische Studien sind immer mit Unsicherheit einer gewissen behaftet – müssen auf der bestverfügbaren Informationslage getroffen werden. Hier ist die Strukturgleichheit der in den indirekten adjustierten Vergleich eingeflossenen Studien übrigens vorauszusetzen. Abschließend bleibt nach Auffassung des vfa festzuhalten, dass die Vorgehensweise des IQWiG und des G-BA mit indirekten Vergleichen, dieses methodische Instrument in praxi ad acta legt, da es nur ein einziges Mal unter Idealbedin-</p>	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gungen (Gigatrials und geschlossener Loop) im Falle der Ticagrelor-Bewertung im Sinne des IQWiG und des G-BA erfolgreich eingesetzt werden konnte. Übrigens sei hier hervorgehoben, dass der eingereichte adjustierte indirekte Vergleich in der betrachteten Indikation von Aflibercept zumindest auch zu einem geschlossenen Loop führt. Wenn, und so ist die Intention des Gesetzgebers zumindest aus der Gesetzesbegründung nach Auffassung des vfa zu interpretieren, indirekte Vergleiche dazu dienen sollen, in solchen Situationen, in welchen direkte Vergleiche für die untersuchte Fragestellung nicht vorliegen, einen Ausweg für die Hersteller mittels indirekter Vergleiche zu offerieren, so ist mit der bis dato eingehaltenen Praxis diese Möglichkeit aufgrund von, wie die Erfahrung aus den Bewertungen nach §35a SGB V zeigt, nicht überwindbaren methodischen oder formalen Hürden dieses Ziel konterkariert und erfolgreich destruiert worden. Dies kann aber weder im Sinne der Gesetzgebung noch der Patienten sein, die bei Nichtvorliegen von Evidenz auf dem höchstmöglichen Evidenzlevel (direkt vergleichende randomisierte Studien) auch ein Anrecht auf Aussagen zum Zusatznutzen aus niedrigeren Evidenzstufen haben. Aus diesem Grund ist auch in der das AMNOG begleitenden AM-NutzenV ein Verweis auf die unterschiedlichen Evidenzstufen enthalten.</p>	
<p>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA</p> <p>Zu diesem, nicht im Rahmen der IQWiG Bewertung aufgegriffenen aber nach Auffassung des vfa für das Bewertungsverfahren</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung von Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschluss (ZVV) ist die Behandlung mit einem der folgenden Wirkstoffe:</p> <p>Dexamethason (Intravitreales Implantat) oder Ranibizumab.</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>höchstrelevanten Punkt, gilt es festzuhalten, dass die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA als inadäquat einzustufen ist. Diese lautet: „Dexamethason (Intravitreales Implantat) oder Ranibizumab“. Aus den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ (Vorgang: 2013-10-01-D-080 Aflibercept (neues AWG); Stand: 25.09.2013) ist keine überzeugende und nachvollziehbare Rationale für die Auswahl des Dexamethason (Intravitreales Implantat) als alternativer Bestandteil erkennbar. Aus der Recherche des G-BA lässt sich keine Quelle erkennen, die Dexamethason in der hier vorliegenden Therapielinie empfiehlt, mit evidenzbasierten Daten untermauert und damit gemäß dem § 6 Abs. 2 AM-NutzenV nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse als zweckmäßige Therapie im relevanten Anwendungsgebiet erkenntlich macht. Vielmehr zeigen die vom G-BA zitierte Stellungnahmen der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands, dass Ranibizumab nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse in der therapeutischen Kaskade primär einzusetzen ist. Es ist ebenso verwunderlich, dass die Bewertung des Scottish Medicines Consortium (SMC) zu Dexamethason (Intravitreales Implantat) aus dem Jahr 2010 sowie die nachfolgende Bewertung aus dem Jahr 2011 in einer am 25.09.2013 durchgeführten Recherche nicht identifiziert wurden. Das SMC kommt im Rahmen dieser Bewertung zu einem negativen Ergebnis und spricht keine Empfehlung für Dexamethason (Intravitreales Implantat) aus. Dies wird u.a. wie</p>	<p>Dabei sind vom vorliegenden Anwendungsgebiet sowohl Patienten umfasst, bei denen Dexamethason (Intravitreales Implantat) und Ranibizumab in einem Alternativverhältnis stehen, also beide Wirkstoffe gleichermaßen zweckmäßig und geeignet sind, als auch Patienten, bei denen die Therapieoptionen der bestimmten zweckmäßige Vergleichstherapie in einem Ergänzungsverhältnis stehen. (TG, S. 4)</p> <p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet. Zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschluss (ZVV) stehen für erwachsene Patienten entsprechend dem jeweils zugelassenen Anwendungsgebiet Dexamethason (Intravitreales Implantat) und Ranibizumab zur Verfügung. Bisher liegen keine Ergebnisse direkter Vergleichsstudien zwischen Dexamethason und Ranibizumab bei einem retinalen Zentralvenenverschluss^{1,2} vor. Neben der Anwendung des VEGF-Inhibitors Ranibizumab stellt in der medizinischen Versorgungspraxis der Einsatz von Dexamethason als intravitreales Implantat nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung der bekannten Nebenwirkungen sowie der patientenindividuellen Erkrankungssituation ebenfalls eine Therapieoption dar. (TG, S. 4f.)</p> <p>Zum Zeitpunkt der Publikation der Stellungnahme von DOG, BVA und Retinologischen Gesellschaft zur Therapie des Makulaödems beim retinalen Venenverschluss (Stand: 30.04.2010) war für die Therapie eines retinalen Venenverschlusses kein zugelassenes Arzneimittel verfügbar. Sowohl das Dexamethason-Intravitrealimplantat als auch Ranibizumab standen noch vor der Zulassung.</p> <p>Dementsprechend beruhen die Ausführungen in dieser Stellungnahme zwar auf der bis dato publizierten Datenbasis der Zulassungsstudien für</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>folgt begründet: „they expressed uncertainty about the clinical benefits of dexamethasone intravitreal implant, particularly in relation to the lack of long-term data on efficacy and safety. They also noted concerns with regard to the safety profile of dexamethasone intravitreal implant, notably the typical steroid related adverse effects of cataract and raised intra-ocular pressure.“ Das vorliegende Verfahren zeigt wiederholt, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar transparente und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherche der Evidenz bieten, jedoch kaum das Herleiten der abschließenden Definition der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie hinreichend erklären bzw. begründen. Für die Transparenz des Verfahrens sind dabei weniger die vom G-BA dargestellten Details der Recherchestrategie relevant, sondern vielmehr die Relevanz der Recherche bei der Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“</p>	<p>die beiden genannten Wirkstoffe, spiegeln jedoch die Situation einer off label-Anwendung wider. Dies zeigt sich unter anderem in der Empfehlung einer einmaligen intravitrealen Injektion mit den zu diesem Zeitpunkt (noch) nicht zugelassenen VEGF-Inhibitoren Ranibizumab oder Bevacizumab mit monatlichen Kontrollen zur Prüfung der Notwendigkeit weiterer Injektionen sowie dem Hinweis auf eine derzeitige off-label-Therapie. Gleichwohl wird das Dexamethason-Implantat als Therapiealternative besonders bei fehlendem Ansprechen auf VEGF-Inhibitoren oder bei chronisch-rezidivierendem Verlauf eingestuft.</p> <p>Demgegenüber verzichtet die jüngste Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zur Therapie des Makulaödems beim retinalen Venenverschluss: Therapeutische Strategien (Stand: 07.06.2012) - das Dexamethason-Implantat und Ranibizumab sind bereits für das Anwendungsgebiet zugelassen- auf eine Klassifikation der Wirkstoffe in Therapieoptionen erster bzw. zweiter Wahl. Es wird darauf verwiesen, dass bisher keine Ergebnisse von Vergleichsstudien zwischen Dexamethason und Ranibizumab bei einem Zentralvenenverschluss vorliegen. Zum Zeitpunkt der Beschlussfassung sind nach wie vor keine publizierten Resultate verfügbar (s. Zugriffsdatum Fußnote 4). In der aktuellen Stellungnahme wird in dem Kapitel „Behandlungsstrategie“ ausgeführt, dass die Therapie mit VEGF-Inhibitoren wie Ranibizumab weiterhin als „eine erfolgreiche Therapie mit guten Ergebnissen und relativ wenigen Nebenwirkungen“³ gewertet wird. Im gleichen Kapitel erfolgt zu Dexamethason die Einstufung, dass die Entscheidung für eine einmalige intravitreale Implantation von Dexamethason nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung der bekannten Nebenwirkungen sowie der patientenindividuellen Erkrankungssituation ebenfalls eine Therapieoption darstellt. Dieser As-</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>pekt wurde vonseiten der Fachexperten in der mündlichen Anhörung nochmals erläutert.</p> <p>Die Anwendung von Dexamethason kann zu posterioren subkapsulären Katarakten, Glaukom und sekundären okulären Infektionen führen. Als Kontraindikationen gelten Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, aktive oder vermutete okuläre oder periokuläre Infektionen einschließlich der meisten Viruserkrankungen der Hornhaut und Konjunktiva, wie aktive epitheliale Herpes-Simplex-Keratitis (dendritische Keratitis), Vaccinia-, Varicella- und mykobakterielle Infektionen sowie Pilzkrankungen, ein fortgeschrittenes Glaukom, das mit Arzneimitteln allein nicht adäquat behandelt werden kann, aphake Augen mit Ruptur der posterioren Linsenkapsel und Augen mit Vorderkammer-Intraokularlinse und Ruptur der posterioren Linsenkapsel. Ein vorsichtiger Einsatz ist geboten bei Patienten, die in der Vergangenheit an einem okulären Herpes simplex erkrankt waren, bei mit Antikoagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmern behandelten Patienten sowie bei allen Patienten mit Riss der posterioren Kapsel, z. B. bei denen mit einer posterioren Linse und/oder bei jenen, die einen Irisdefekt (z. B. aufgrund einer Iridektomie) mit oder ohne vorhergehender Vitrektomie haben. Da für letztere das Risiko einer Implantatmigration in die Vorderkammer besteht, darf die Anwendung nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung sowie unter engmaschiger Überwachung auf Anzeichen einer Implantatmigration erfolgen.</p> <p>Demgegenüber liegen bei der Anwendung von Ranibizumab folgende Gegenanzeigen vor: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, Patienten mit einer bestehenden okulären oder periokulären Infektion bzw. diesbezüglichen Verdacht sowie Patienten mit einer bestehenden schweren intraokularen Entzündung. Warnhinweise gelten unter anderem hinsichtlich einer möglichen Immu-</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nogenität durch Ranibizumab sowie beim Auftreten von einer Verminderung der bestmöglich korrigierten Sehschärfe (best corrected visual acuity BCVA) von ≥ 30 Buchstaben im Vergleich zur zuletzt gemessenen Sehstärke, einem intraokularem Druck von ≥ 30mmHg, einem Einriss der Retina, einer subretinalen Blutung, bei der das Zentrum der Fovea betroffen ist oder die Größe der Blutung $\geq 50\%$ der gesamten betroffenen Läsion beträgt, sowie bei einer durchgeführten oder geplanten intraokularen Operation innerhalb der vergangenen oder kommenden 28 Tage. In diesen Fällen ist die Behandlung zu unterbrechen. Dies gilt auch bei Patienten mit rhegmatogener Netzhautablösung oder Makulalöchern Grad 3 oder 4. Begrenzte Therapieerfahrungen mit Ranibizumab liegen für folgende Patientengruppen vor: Patienten mit Diabetischem Makulaödem infolge eines Typ-I-Diabetes, Patienten, die zuvor bereits intravitreale Injektionen erhalten hatten, Patienten mit aktiven systemischen Infektionen, proliferativer diabetischer Retinopathie oder Patienten mit gleichzeitig bestehenden Augenerkrankungen, wie Netzhautablösung oder Makulaforamen sowie Patienten mit pathologischer Myopie, die sich zuvor einer erfolglosen Photodynamischen Therapie mit Verteporfin (vPDT) unterzogen hatten. Es existieren keine Erfahrungen mit der Anwendung von Ranibizumab bei diabetischen Patienten mit einem HbA1c-Wert über 12% und unkontrolliertem Bluthochdruck. Unter der Behandlung mit Ranibizumab treten systemische Nebenwirkungen auf, die unter anderem nicht-okuläre Hämorrhagien und arterielle thrombembolische Ereignisse umfassen. Vor dem Hintergrund begrenzter Sicherheitsdaten für Patienten mit Makulaödem aufgrund eines retinalen Venenverschlusses und einem Schlaganfall oder transitorischen ischämischen Attacken in der Vorgeschichte sollte die Behandlung dieser Patienten mit Vorsicht erfolgen.</p> <p>Beide Substanzen weisen unerwünschte Ereignisse auf, die mit der</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>intravitrealen Injektion assoziiert sein können und entsprechender ärztlicher Überwachungs- und Handlungsmaßnahmen bedürfen. Dazu zählen Endophthalmitis, intraokuläre Entzündung, erhöhter intraokulärer Druck sowie Netzhautablösung, Einriss der Retina oder iatrogener traumatischer Katarakt. Bei Patienten mit Makulaödem als Folge eines retinalen Venenverschlusses mit signifikanter retinaler Ischämie wird die intravitreale Injektion von Dexamethason nicht empfohlen. Ebenso liegen hinsichtlich der Anwendung von Ranibizumab für Patienten mit zurückliegenden retinalen Venenverschlüssen, mit ischämischem Venenastverschluss (VAV) bzw. ischämischem Zentralvenenverschluss nur begrenzte Erfahrungen vor. Für Patienten mit retinalen Venenverschlüssen, die klinische Anzeichen eines irreversiblen ischämisch-bedingten Verlustes der Sehfähigkeit zeigen, wird eine Behandlung mit Ranibizumab nicht empfohlen. Die bilaterale Behandlung wurde bei beiden Wirkstoffen nicht untersucht.</p> <p>Die Anwendung der Photokoagulation mittels Laser wird beim Zentralvenenverschluss nicht empfohlen, da in der Regel bei diesem Makulaödem-Typen keine Visusverbesserung erreicht wird. (TG, S. 5f.)</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Wirkstoff Aflibercept

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 10. Februar 2014
von 15.38 Uhr bis 16.53 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Bussfeld
Frau Dr. Dietze
Frau Appelrath
Herr Dr. Hieke

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

Herr Prof. Dr. Hoerauf
Herr Prof. Dr. Bornfeld

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

Herr Dr. Rose
Herr Dr. Wasmuth

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Dintsios
Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 15.38 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlich willkommen zu unserem Tagesordnungspunkt 4.1.4, Anhörung im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur frühen Nutzenbewertung Aflibercept, neues Anwendungsgebiet. Gegenstand des heutigen Stellungnahmeverfahrens und mündlichen Anhörungstermins ist eine Dossierbewertung des IQWiG, das zu dem Ergebnis kommt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt sei. Ich glaube, spannend wird heute die Frage sein: Wie gehen wir mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie um, welche Imponderabilien wären hier möglicherweise noch zu beachten, welche Gesichtspunkte ergeben sich aus der Diskussion und aus den schriftlich vorgelegten Stellungnahmen?

Im schriftlichen Stellungnahmeverfahren haben eine Stellungnahme abgegeben Bayer Vital als pharmazeutischer Unternehmer, der das in Rede stehende Produkt in Verkehr gebracht hat, die DOG, der Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V., die Retinologische Gesellschaft, Novartis Pharma als pharmazeutischer Unternehmer, der von der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglicherweise betroffen ist, und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Ich begrüße heute Herrn Dr. Bussfeld, Frau Dr. Dietze, Frau Appelrath und Herrn Dr. Hieke von Bayer Vital, Herrn Professor Dr. Hoerauf und Herrn Professor Dr. Bornfeld für die DOG, Herrn Dr. Rose und Herrn Dr. Wasmuth von Novartis Pharma sowie Herrn Dr. Dintsios und Herrn Dr. Rasch für den vfa.

Zur formalen Situation: Wir führen Wortprotokoll. Deshalb nennen Sie bitte Ihren Namen und die entsendende Stelle, bevor Sie das Wort ergreifen.

Ich bitte, dass zunächst Bayer Vital die aus seiner Sicht im Hinblick auf die Dossierbewertung des IQWiG und die schriftlichen Stellungnahmen wichtigen Punkte darstellt. Wie gesagt, nicht alles noch einmal herunterbeten – denn das kennen wir –, sondern die zentralen und kritischen Fragestellungen, von denen die Entscheidung letztlich abhängt, in den Mittelpunkt stellen. Dann würden wir in eine offene Diskussions- und Fragerunde eintreten. – Wer möchte beginnen? – Frau Dietze.

Frau Dietze (Bayer Vital): Sehr geehrter Herr Hecken! Vielen Dank für Ihre Begrüßung und die einleitenden Worte. Sehr verehrte Damen und Herren! Wir freuen uns, dass wir heute die Chance haben, mit Ihnen über unser Produkt Eylea in der heutigen Indikation „retinaler Zentralvenenverschluss“ zu sprechen. Bevor wir auf die Inhalte einsteigen – Herr Hecken, Sie haben die Namen erwähnt –, würde ich gerne kurz auf meine Mitstreiter eingehen. Da ich gerade spreche, fange ich bei mir selber an. Mein Name ist Melita Dietze; ich bin bei Bayer verantwortlich für den Bereich Health Policy Operations, verantworte dort also die Nutzen dossiers und stehe damit auch in der Verantwortung für dieses Dossier. Zu meiner rechten Seite sitzt Herr Dr. Bussfeld. Herr Dr. Bussfeld leitet im Bereich Medizin den Bereich Ophthalmologie und Neurologie und hat an den medizinischen Inhalten dieses Dossiers mitgewirkt. Zu meiner Linken sitzt Frau Appelrath. Frau Appelrath ist Gesundheitsökonomin und ist damit für diesen Part im Dossier verantwortlich. Von mir aus gesehen ganz links außen sitzt Herr Dr. Hieke. Herr Dr. Hieke leistet uns entsprechend seiner Funktion Beirat im Rahmen unseres AMNOG-Prozesses.

Ich würde in den nächsten fünf bis zehn Minuten gerne auf die wesentlichen Inhalte zu sprechen kommen. Wir versuchen, uns auf die wesentlichen Inhalte zu beschränken, ohne zu weit auszuschweifen. Dabei würde ich gerne zunächst auf das hier zu diskutierende Krankheitsbild und im Anschluss auf die aus unserer Sicht wichtigsten drei Themenblöcke eingehen, die wir diskutieren möchten.

Diese schon einmal vorweggreifend: die Diskussion zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, die Benennung von Dexamethason – Sie nannten es gerade –, dann die Bewertung des Zusatznutzens. Im dritten Block möchten wir gerne die Jahrestherapiekosten und die GKV-Zielpopulation besprechen.

Zum Krankheitsbild. Wir sprechen in der heutigen Anhörung über Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschlusses. Sie werden sich fragen: Wie äußert sich diese Erkrankung beim Patienten? Der Patient bemerkt einen plötzlich eintretenden schmerzfreien Sehkraftverlust auf dem Auge. Es wird von Schleiersehen berichtet oder auch von Bildverzerrungen. Häufig ist nur ein Auge betroffen, sodass das andere Auge den Visusverlust ausgleichen kann. Das ist auch der Grund, warum der Patient diesen Visusverlust erst spät bemerkt. Was passiert am Augenhintergrund, an der Retina? Man kann sagen, dass es nicht der Verschluss dieses Gefäßes ist, der zur Sehkraftverschlechterung führt, sondern vor allen Dingen die Ausbildung des Ödems in der Makula – die Makula ist der schärfste Punkt am Augenhintergrund –, und dies führt eben zu dem Ausfall. Sie können sich vorstellen, was das Ziel der Behandlung ist. Vereinfacht gesagt, ist es, die Sehkraft wiederherzustellen. Das passiert, indem man das Ödem, das in der Makula besteht, zurückdrängt und verringert. Wir wissen auch, je früher die Diagnosestellung stattfindet und je früher die Therapie einsetzt, desto besser ist es natürlich für den Patienten.

Wenn wir uns diese Indikation im Vergleich zu anderen ansehen, zu denen wir hier auch schon gegessen haben, zur feuchten Makuladegeneration oder zum diabetischen Makulaödem, dann müssen wir sagen, das hier ist eine relativ seltene Erkrankung. Das heißt, wir sprechen hier wirklich von anderen Patientenzahlen als bei den anderen Erkrankungen. Allerdings hat diese Erkrankung, wenn sie eintritt, häufig einen schwereren Verlauf und führt häufig zur Erblindung, gerade beim älteren Menschen. Insgesamt besteht damit ein hoher therapeutischer Bedarf für eine wirksame visusverbessernde und gleichzeitig nebenwirkungsarme Therapie.

Damit möchte ich in den ersten Aspekt einsteigen, den wir heute mit Ihnen gerne diskutieren möchten: die zweckmäßige Vergleichstherapie. Sowohl Ranibizumab als auch Dexamethason wurden uns als zweckmäßige Vergleichstherapie genannt. Aus Sicht von Bayer kommt Dexamethason als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Denn Dexamethason ist weder Therapiestandard in der hier relevanten Indikation, noch ist Dexamethason aus unserer Sicht gleichwertig und austauschbar mit Ranibizumab. Nach geltender Rechtslage müssten allerdings beide Aspekte gegeben sein. Darauf möchte ich kurz eingehen.

Zunächst zum ersten Aspekt: Warum ist Dexamethason nicht gleichwertig? Wenn wir uns die Wirksamkeit ansehen, können wir sagen, dass Dexamethason anders als Ranibizumab nicht zu einer nachhaltigen Visusverbesserung führt, sondern dass unter Dexamethason der Visus trotz einer initialen Verbesserung nach zwei bis drei Monaten wieder abfällt.

Auch was die Nebenwirkungen angeht, unterscheiden sich die beiden Therapien. Bei Dexamethason kommt es sehr häufig zu Nebenwirkungen im Sinne von Katarakten und Augeninnendrucksteigerungen. Wenn man sich dieses ungünstige Wirksamkeits-Nebenwirkungs-Profil ansieht, kann man sagen, dass das nicht nur von uns so gesehen wird. Es gibt auch Stellungnahmen, unter anderem von der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, die dieses indirekt aufnehmen, indem sie in 2010 Ranibizumab als Therapie der ersten Wahl nennen und in 2012 vor allem auf die Nebenwirkungen der Dexamethasontherapie eingehen und diese auch betonen.

Warum ist Dexamethason nicht Therapiestandard? Ich glaube, das ist ein sehr wichtiger Aspekt, den wir nachher gerne diskutieren können. Aktuelle Umfragen unter Augenärzten belegen, dass in den USA, aber auch international über 85 Prozent der befragten Spezialisten die Anti-VEGF-Therapien als Therapien der ersten Wahl ansehen und eben nicht Dexamethason. Dexamethason wird zu einem sehr viel geringeren Anteil eingesetzt. Auch für Deutschland haben wir Umfrageergebnisse, die darauf hinweisen und zeigen, dass unter Augenärzten der Einsatz von intravitrealen Steroiden in den letzten Jahren stark rückläufig ist.

Somit sagen wir zusammenfassend: Aus unserer Sicht ist Dexamethason eine eher als historisch anzusehende Behandlungsoption, die heutzutage in der praktischen Anwendung aufgrund von anderen wirksamen Therapien deutlich an Bedeutung verloren hat. Das ist auch der Grund, warum wir sagen: Aus unserer Sicht ist Ranibizumab die alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie.

Der zweite Aspekt, auf den wir eingehen möchten, ist die Bewertung des Zusatznutzens. Bei den Studien, die zur Bewertung des Zusatznutzens geführt haben – wir haben COPERNICUS und GALILEO für Aflibercept und CRUISE für Ranibizumab –, handelt es sich um randomisierte kontrollierte Studien von hohem Evidenzlevel, das heißt Evidenzlevel 1b. Wir sind uns mit dem IQWiG einig, dass das die geeignetsten Studien sind. Das heißt, es gibt keine weiteren Studien, die zu diesen Arzneimitteln in diesen Indikationsbereichen vorhanden sind. Das heißt, wir haben die bestverfügbare Evidenz genutzt, um den indirekten Vergleich durchzuführen. Dennoch – darauf möchten wir hinweisen – ist es wie bei der feuchten AMD beim letzten Mal, als wir hier saßen, so, dass das zugelassene Anwendungsschema nicht den klinischen Studien entspricht. Diesmal ist das sogar für beide Arzneimittel der Fall. Das letzte Mal war es das eine, jetzt ist es für beide Arzneimittel so. Ausgehend von dieser Situation kommt das IQWiG zu der Schlussfolgerung, dass aus formalen Gründen kein Zusatznutzen belegt ist.

An diesem Punkt möchten wir auf die grundsätzliche Bedingung hinweisen, dass der Zusatznutzen von Arzneimitteln im Rahmen der Nutzenbewertung ausschließlich auf Basis von Studien nachzuweisen ist, die eins zu eins der Fachinformation und damit der Zulassung entsprechen. Auf der anderen Seite muss man sehen, dass der Pharmaunternehmer zum Zeitpunkt der Zulassung seine Phase-III-Studien vorliegen hat. Sie sind die einzige Evidenz, die er als Basis für die Nutzenbewertung nehmen kann. Von daher möchte ich Ihnen gerne vorstellen, wie die Abfolge ist. Der Hersteller führt die Phase-III-Studie durch. Die Phase-III-Studie führt zu einer Zulassung. Im Rahmen der Zulassung wird aufgrund der Phase-III-Studie eine andere Posologie benannt, in diesem Fall für die Anwendungsfrequenz. Schon ist man in der Situation, dass auf Basis dieser Studie kein Zusatznutzen mehr erreichbar ist. – Ich stelle das einfach so in den Raum. Wir wollen das an dieser Stelle auch nicht weiter kommentieren.

Ich möchte auf den letzten Punkt zu sprechen kommen. Das waren die GKV-Zielpopulation und die Jahrestherapiekosten. Bei den Jahrestherapiekosten ist Ihnen aufgefallen: Wir haben im Dossier andere Werte genannt als die, die das IQWiG berechnet hatte. Der Hintergrund ist der, dass wir das Jahr 2014 mit dem Stichtag 1. Januar zugrunde gelegt haben, um möglichst aktuell zu sein. Das macht den Unterschied. IQWiG rechnet auf Basis 1. Oktober. Wir haben darüber hinaus in unserer Stellungnahme den Pflichtrabatt nach § 130b SGB V hinzugerechnet. Somit sollten wir jetzt aktuell und sauber sein.

Was die Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen angeht, so haben wir diese nicht benannt und auch nicht quantifiziert, weil wir davon ausgehen, dass diese in dem Dossier nicht berücksichtigt werden. Es ist bei der feuchten AMD bereits so gewesen, dass aufgrund einer Nichtabbildung im System diese Kosten nicht quantifizierbar sind. Unsere Erwartung wäre, dass der G-BA konsistent zu seinem Beschluss in der Indikation wet AMD die zusätzlich notwendigen Leistungen als nicht quantifizierbar einstuft.

Zu guter Letzt möchte ich auf die GKV-Zielpopulation zu sprechen kommen. Das IQWiG schlägt in seiner Bewertung eine Spanne von circa 19.000 bis 21.000 prävalenten GKV-Patienten mit retinalem Zentralvenenverschluss vor und sagt gleichzeitig, dass es sich hierbei um eine Überschätzung handelt. Wir möchten abschließend sagen, dass wir dem voll und ganz zustimmen und dass wir auf dieser Basis in unserer Stellungnahme eine Abschätzung gemacht haben, wie die tatsächliche Patientenpopulation aussieht. Somit gehen wir in unserer Stellungnahme von 10.000 bis 21.000 Patienten aus. Wir sehen uns nicht das Patientenkollektiv mit retinalem Zentralvenenverschluss an, sondern diejenigen, die eine Teilpopulation darstellen. Das sind die mit der Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines Zentralvenenverschlusses.

Damit möchte ich mein Eingangsstatement beschließen. Ich freue mich auf Ihre Fragen und auf die Diskussion.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dietze. Ich habe richtig Mitleid mit Ihnen wegen Ihrer Erkältung. Aber sicher hat Bayer Vital etwas im Angebot, was hilft. Wir hatten vor knapp einem Jahr sieben Anhörungen an einem Tag, und ich habe kaum einen Ton herausbekommen. Ich kann Ihre Lage mitfühlend zur Kenntnis nehmen.

Ich glaube, auf die Aktualisierung der Kosten, bezogen auf die aktuellen Größen bei der Zielpopulation bei der Fragestellung: Wie verfahren wir mit den sonstigen in der GKV notwendigen Kosten?, können wir am Schluss relativ flott eingehen.

Ich möchte mit dem ersten Themenkomplex beginnen, der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Hier hatten Sie davon gesprochen, dass die von uns mit in den Raum gestellte zweckmäßige Vergleichstherapie älteren Datums eher historischen Wert hätte. Da bin ich immer sehr vorsichtig; denn nicht alles, was historisch ist, muss deshalb naturgemäß schlechter sein. Sie hatten ganz unmittelbar die DOG angesprochen. Deshalb würde ich in diesem Zusammenhang, ausgehend von Ihrem Vortrag, gerne eine Frage an Herrn Professor Hoerauf oder Herrn Professor Bornfeld stellen: Wie sehen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie? Sie sind in Ihrer Stellungnahme nur auf die beiden neueren Substanzen eingegangen und haben gesagt, die sind in etwa vergleichbar, richten sich aber möglicherweise an unterschiedliche Zielpopulationen. Sie haben sich mit der Frage der älteren zweckmäßigen Vergleichstherapie überhaupt nicht auseinandergesetzt, jedenfalls soweit ich das gesehen habe. Deshalb die Fragestellung: Wie sehen Sie den Vortrag des pharmazeutischen Unternehmers

hinsichtlich der Aussage, dass eigentlich nur das in Rede stehende Produkt von Novartis als zweckmäßige Vergleichstherapie in diesem Anwendungsbereich infrage käme? – Wer möchte antworten? – Herr Hoerauf.

Herr Prof. Dr. Hoerauf (DOG): Ich fange an, weil hauptsächlich wir damals die Stellungnahme geschrieben haben. Es war die zweite Stellungnahme, es gab allein deswegen keine First-Line-Bewertung mehr, weil es keine Head-to-Head-Studien für Ozurdex bzw. Dexamethason gab. Wir sind uns alle einig, dass das Nebenwirkungsspektrum deutlich heftiger ist – Kataraktentwicklung, Glaukom – und auch entsprechend bewertet wird. Das ist eine Erkrankung, die durchaus jüngere Patienten trifft, ohne Katarakt. Somit wird es eindeutig von allen so bewertet, dass Ozurdex als Second Line angesehen wird. Momentan sind vergleichende Studien unterwegs – COMRADE-C, COMRADE-B, so heißen sie –, die Ranibizumab und Ozurdex vergleichen. Es gibt eine Extension Study dazu, auf die wir damals gedrungen hatten; denn Ozurdex wirkt bei den wenigsten Patienten sechs Monate, sondern eher nur vier Monate, und verliert dann sein Wirkmaximum. Somit müsste man auch einen späteren Zusatznutzen finanzieller Natur infrage stellen, denn Ozurdex müsste deutlich häufiger appliziert werden, als es damals in der Zulassungsstudie der Fall war.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es Fragen dazu? – Kein Widerspruch. Jetzt bin ich ein bisschen ratlos. – Herr Bussfeld.

Herr Dr. Bussfeld (Bayer Vital): Ich möchte zu den Anmerkungen von Herrn Hoerauf nur kurz etwas hinzufügen. Es ist sehr schwierig, in einem solchen Bereich Utilisationsdaten zu bekommen, also zu untersuchen: Wie viel davon wird wirklich benutzt? Die Stellungnahme ist eine klare Richtlinie. Wie viele Ärzte halten sich in der Realität immer daran? Es ist sehr schwierig, dafür Zahlen zu bekommen. Man kann nur mit Hinweisen argumentieren. Zum Beispiel führen die ophthalmologischen Verbände jedes Jahr eine Umfrage durch: Wie viel verwendet ihr davon, wie viel operiert ihr hiermit? Das kommt zum Beispiel für Ozurdex in einer Aufführung für das Jahr 2012 – das ist das Ergebnis der Umfrage von BDO, CBVA, DGI und DGO, das sind die großen augenärztlichen Verbände – zum Vorschein. Danach werden von den insgesamt 100 Prozent verwendeten Medikamenten in der intravitrealen Therapie gerade 2 Prozent Ozurdex verwendet. Ozurdex hat nicht nur diese eine Indikation, sondern noch eine zweite, eine viel größere, die Uveitis. Somit kann man schon sagen: Das kann keine weitverbreitete Therapie sein, wenn sie in diesem Spektrum nur mit 2 Prozent erwähnt wird. In dem Text, den wir gerne zur Verfügung stellen, steht auch:

Die intravitreale Steroidtherapie ist im Vergleich zum Vorjahr um 30 % zurückgegangen und liegt kaum höher als im Jahr 2009.

Das ist das Jahr vor der offiziellen Indikationseinführung. Das macht klar, dass diese Therapie nicht sehr weit verbreitet ist. Ich will keine weiteren Daten anführen. Ich will nur sagen, die Utilisationsdaten sind auch im internationalen Spektrum so. Das ist aufgrund des Nebenwirkungsspektrums und den Problemen, die Herr Hoerauf gerade geschildert hat, eine extrem rar eingesetzte Therapie. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Bornfeld, bitte.

Herr Prof. Dr. Bornfeld (DOG): Vielleicht kann man das so auf den Punkt bringen. Bei der intravitrealen Anti-VEGF-Therapie gibt es zwei Komplikationen nicht, die es bei Ozurdex gibt, bis zu einem Viertel, je nachdem, wie man das wertet. Das sind die Katarakte und das Glau-

kom. Das gibt es bei der intravitrealen Anti-VEGF-Therapie nicht. Das ist keine bekannte Nebenwirkung. Das beschreibt es am einfachsten. In der ersten Stellungnahme, die wir gemacht haben, haben wir sogar einen Off-Label-Use vorgeschlagen, zu einem Zeitpunkt, als es noch keine Zulassung gab, weil wir dachten – und immer noch glauben –, dass das Nebenwirkungsspektrum und die Komplikationsrate bei der Steroidtherapie bei nicht nachgewiesener besserer Effizienz so viel höher sind, dass eine solche Empfehlung notwendig ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vöcking, bitte.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich habe eine Frage, die nicht ganz offiziell ist. Ich habe den Eindruck, dass die deutschen Augenärzte bei der Therapie bevorzugt in den Off-Label-Use gehen. Trügt mich mein Eindruck? Ich denke an die Themen Avastin, Lucentis und, und, und.

Herr Hecken (Vorsitzender): Eine nicht ganz offizielle Antwort. Das schreiben wir im Protokoll kursiv. – Herr Bornfeld, Sie? – Sie versuchen da hinten, Schwarzer Peter zu spielen. Aber einer muss. Wie gesagt, es wird kursiv gedruckt.

Herr Prof. Dr. Bornfeld (DOG): In Anbetracht des Gremiums, vor dem man diese Frage beantwortet, muss man sich schon gut überlegen, was man sagt. – Der Eindruck täuscht nicht. Der Off-Label-Use ist weit verbreitet, aus Gründen, die wir nicht diskutieren können und die vielfach diskutiert worden sind. Der Off-Label-Use ist sicherlich weit verbreitet. Warum? Ich glaube, das sprengt den Rahmen. Der Eindruck täuscht jedoch nicht. Sie werden wissen, dass es einen Vertrag mit der AOK Baden-Württemberg gibt, der das explizit vorsieht. Somit täuscht der Eindruck sicherlich nicht. Es ist regional sehr unterschiedlich. Es gibt einen erheblichen Unterschied zwischen Westfalen und Nordrhein. In Nordrhein ist der Off-Label-Use von Avastin, wo ich in der Qualitätssicherungskommission Vorsitzender bin, bei etwa 80 Prozent anzusetzen, in Westfalen genau umgekehrt. Zwischen Bottrop und Essen ist eine Grenze, aber fragen Sie mich nicht, warum.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Bitte schön.

Herr Dr. Mayer: Ich habe eine Frage an Herrn Hoerauf oder Herrn Bornfeld. Wie realistisch ist überhaupt eine Reapplikation von Ozurdex? In der Fachinformation heißt es: darf nicht innerhalb von sechs Monaten noch einmal appliziert werden. Ist es in der Klinik überhaupt so, dass Ärzte das noch einmal anwenden, wenn es zwei, drei oder vier Monate wirkt? Wird es dann noch einmal eingesetzt, oder ist es so invasiv, oder wirkt es nicht mehr?

Herr Prof. Dr. Hoerauf (DOG): Man muss betonen: Es gibt Therapieversager auf Anti-VEGF. Dann hilft manchmal Ozurdex. Es ist ganz erstaunlich, es geht mit Dexamethason gut, aber auch nicht immer. Das gibt es umgekehrt genauso. Wenn das natürlich aufhört zu wirken und der Visus schlechter wird, würden wir reinjizieren. Wir reinjizieren mittlerweile fast alle im fünften Monat. Im vierten Monat beginnt das Rezidiv, und man reinjiziert im fünften Monat. Das ist der Durchschnitt. Allerdings gibt es auch Patienten, die eine längere Wirkung haben. Aber das ist der Grund, warum wir monitoren und uns nur entscheiden, sobald wir morphologische Veränderungen sehen.

Herr Prof. Dr. Bornfeld (DOG): Vielleicht noch ein ganz kurzer Kommentar. Die Glaukomgefahr kann man vorher nicht testen. Das hat man versucht. In dem Moment, wo Sie das

erste Ozurdex gemacht haben, wissen Sie, ob der Patient Glaukom bekommen wird oder nicht, ob er Cortisonresponder ist oder nicht. Das heißt, wenn Sie einen Patienten haben, der reagiert, wo es schnell aufhört – es wirkt halt nicht sechs Monate – und Sie wissen, dass er kein Glaukom bekommt, tun Sie sich leichter. Dann machen Sie es viel eher. Das machen wir auch. Wenn Sie merken, Sie bekommen ein Problem mit dem Druck, dann hören Sie auf.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Mayer noch einmal.

Herr Dr. Mayer: Ich wollte zur Nebenwirkung Glaukom nachfragen: Wie sehr ist das beherrschbar durch begleitende Augentropfen? Können Patienten davon profitieren? Offensichtlich kann man diese Nebenwirkung durch Kotherapie beherrschbar machen.

Herr Prof. Dr. Hoerauf (DOG): Das ist in der Regel ganz gut beherrschbar. Es gibt wenige Fälle, die bezüglich des Glaukoms operiert werden müssen. Aber Sie haben eine Patientengruppe, die älter ist und die ihre Tropfen von der Compliance her nicht optimal anwenden kann. – Das ist das eine Problem.

Das zweite Problem ist die Zentralvenenthrombose. Über diese Indikation sprechen wir heute. Ozurdex ist für Venenast- und Zentralvenenthrombose zugelassen. Ein Hauptrisikofaktor für die Zentralvenenthrombose ist Hypertonus, Diabetes und Glaukom. Wir haben nicht wenige Patienten mit einem zugrunde liegenden Glaukom. Das heißt, die können solche Drucksteigerungen nicht ab. Wenn ein gesunder Sehnerv einen Druck von 25 mmHg oder 28 mmHg eine Zeitlang gut aushalten kann, würde ein durch Glaukom vorgeschädigter Sehnerv bei mir gar nicht in diese Klassifikation fallen. Hier versuche ich es erst gar nicht mit Ozurdex, weil ich eine Drucksteigerung befürchten müsste und möglicherweise eine Nervenfaserschicht verliere und das Risiko eines Gesichtsfelddefekts eingehe.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Nickel.

Herr Nickel: Sie sagten gerade, dass es durchaus Patienten gibt, die die VEGF-Inhibitoren nicht vertragen bzw. bei denen das nicht infrage kommt, und daraufhin das Ozurdex angewendet wird. Gibt es eine Quantifizierung dieser Patientengruppe?

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Bornfeld.

Herr Prof. Dr. Bornfeld (DOG): Nein, es gibt vorläufige Zahlen. Man kann es nicht gut sagen. Ich schätze, ein Viertel Nicht-Responder.

Herr Prof. Dr. Hoerauf (DOG): Es gibt keine einzige Studie, die schaut, wie viele Nicht-Responder mit welchem Verfahren besser angesprochen haben. Das gibt es genauso gut, wenn man Eylea verwendet und auf Lucentis schwenkt und eine Wirkung hat. Oder umgekehrt, Sie verwenden Lucentis, und nach drei Injektionen merken Sie, der Patient spricht nicht an. Sie verwenden Eylea, er spricht an. Es gibt schon eine gewisse Heterogenität. Lucentis und Eylea sind unterschiedlich, wie Sie wahrscheinlich wissen. Das eine ist das Fragment eines Wachstumsfaktors, das andere hat zwei Wachstumsfaktoren. Beim Dexamethason haben Sie wieder einen anderen Wirkansatz. Es gibt keine einzige Studie, die das untersucht. Das wäre total spannend und ganz wichtig.

Herr Prof. Dr. Bornfeld (DOG): Diese Daten gibt es nicht. Deswegen habe ich auch etwas gezögert. Wir sind zurzeit in den Fachgesellschaften sehr bemüht, Studien auf den Weg zu

bringen, die diese Switcher – wie man es salopp nennen könnte – untersuchen, ob das sinnvoll ist, wie sinnvoll es ist und welche man identifizieren kann. Aber mit harten Daten kann man Ihre Frage nicht beantworten. Das wäre sehr aus dem Bauch heraus, und das hilft auch nichts. Es gibt keine harten Daten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Grell, bitte.

Frau Dr. Grell: Wenn man rein formal die Fachinformation zu Lucentis ansieht, findet sich unter „sehr häufig“: Steigerung des Augeninnendrucks. Ist das völlig überaltert, gibt es das nicht mehr?

Herrn Prof. Dr. Bornfeld (DOG): Nein, das ist die akute Steigerung. Wenn Sie in das geschlossene System des Auges, das sehr hart ist, wo Sie kaum etwas hineinjizieren können, 0,05 ml injizieren, steigt der Druck für 20 Minuten an. Das ist immer so, das hat nichts mit dem chronischen Glaukom zu tun. Das ist eine chronische Abflusshinderung des Trabekelwerks. Das sind zwei unterschiedliche Paar Schuhe. Die kurzzeitige Drucksteigerung würde man bei einem Glaukompatienten vorsichtig sehen, ist aber nicht wirklich ein Problem.

Herr Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen dazu? – Herr Mayer, bitte.

Herr Dr. Mayer: Wenn sich keiner meldet, darf ich noch einmal. – Ich habe noch eine Frage zu den Respondern. In den Aflibercept-Studien und den Ranibizumab-Studien hatten zwischen 10 und 20 Prozent in den drei Monaten keine Visusverbesserung bzw. teilweise eine Verschlechterung. Das würde man als Non-Responder bezeichnen. Ist das richtig?

Herr Prof. Dr. Hoerauf (DOG): Anhand des Visus alleine können Sie es nicht festmachen. Der Visus ist nur das Kriterium: Wie viel steckt in den Photorezeptoren noch drin, was können die noch leisten? Wenn Sie längere Zeit ein Ödem belassen, nimmt dieser Restvisus ab. Nehmen wir an, der Patient sieht 20 Prozent. Sie injizieren. Nach drei Injektionen bleibt er bei 20 Prozent. Dann ist er vielleicht funktionell ein Non-Responder, aber er kann morphologisch ein Responder sein. Das heißt, Sie bekommen das Ödem weg, und die Photorezeptoren gehen in den nächsten Monaten nicht auf 10 oder 5 Prozent Leseleistung über. Sie erhalten die Funktion, und das ist der Gewinn. Das wäre für mich kein Non-Responder.

Ein Non-Responder wäre für mich ein morphologischer Non-Responder. Für funktionelle Non-Responder gibt es mehrere Ursachen, einmal: Die Photorezeptoren haben schon einen Schaden, oder: Der Patient entwickelt oder hat eine Ischämie, das heißt eine schlechte Durchblutung des Netzhautzentrums. Das muss man auseinanderhalten. Oft ist der Gewinn in der AMD-Therapie die Stabilisierung. Es ist nicht unbedingt der funktionelle Zugewinn an Buchstaben. Wenn Sie verlieren – das ist auch in der Posologie von Lucentis so –, injizieren Sie wieder, damit Sie wieder den Visus erreichen, den Sie im Ausgang hatten. Wenn es nicht mehr der Fall ist, dass der Patient trotz Injektion wieder auf den Ausgangsvisus kommt, müssen Sie jedes Mal genau schauen: Woran liegt es? Ziel ist aber erst einmal die morphologische Verbesserung, damit die Photorezeptoren nicht in ihrer Funktion weiter leiden. Dieses Intervall ist bei einer Zentralvenenthrombose oder einem Venenverschluss deutlich länger – Gott sei Dank – als bei einer exsudativen Makuladegeneration. Da geht dieser Prozess sehr viel schneller. – Ich weiß nicht, ob ich Ihre Frage beantwortet habe.

Herr Hecken (Vorsitzender): Eine Nachfrage, Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Wie ist das letztendlich für den Patienten spürbar? Wäre das verzögert, dass er später die Verschlechterung von irgendwelchen Parametern hätte?

Herr Prof. Dr. Hoerauf (DOG): Der Patient würde funktionell in den kommenden Monaten eine Verschlechterung erleiden. Das können Sie ganz gut sehen. Wenn Sie die Patienten morphologisch nicht gut halten, geht es schrittweise herunter. Sie können immer wieder schön spritzen. Aber wenn Sie das Rezidiv zu lange tolerieren, werden die schlechter. Das geht auch aus einigen Studien hervor. Greifen wir zum Beispiel auf die GENEVA-Daten des Ozurdex zurück. Da gab es eine Therapiegruppe, die teilweise 16 Monate nicht behandelt wurde, weil sie eine Kontrollgruppe war. Die steigen auch noch an, aber lange nicht so gut wie die sofort Behandelten. Es gibt mehrere Studien, die das zeigen. Das heißt, Sie haben strukturell eine morphologische Verbesserung, aber einen Funktionsverlust, der dann irreversibel ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hoerauf. – Herr Bussfeld, bitte.

Herr Dr. Bussfeld (Bayer Vital): Herr Hoerauf hat das vorweggenommen, was ich sagen wollte. Ein Nichtansteigen des Visus heißt nicht, dass es ein Non-Responder ist. Diese Patienten können durch die Therapie auf ihrem Visus gehalten werden. Bei einem Non-Responder würde der Visus im Rahmen dieser Studien rapide abfallen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vöcking.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich habe eine Frage an die DOG. Wenn ich richtig gelesen habe und nach meiner Erinnerung richtig zuordne, haben Sie in Ihrer schriftlichen Stellungnahme gesagt, ein Zusatznutzen im direkten Vergleich zwischen Aflibercept und Ranibizumab ist aus klinischer Sicht nicht belegt, Sie unterstellen aber eine gleich gute Wirksamkeit. Ist das denn klinisch belegt?

Herr Prof. Dr. Hoerauf (DOG): Das haben Sie selber treffend beschrieben. Es gibt keine Head-to-Head-Studie. Wir haben auch die Dreimonatsdaten nicht. Die sind nicht verfügbar. Das heißt, wir können gar nicht vergleichen, wie viele Responder und Non-Responder da sind. Wir können das im Moment nicht ableiten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Das ist im Prinzip das, was Novartis in seiner Stellungnahme adressiert hat. – Herr Nickel.

Herr Nickel: Das Anwendungsgebiet sagt: Visusbeeinträchtigungen aufgrund eines Makulaödems aufgrund eines Zentralvenenverschlusses. Wir hatten uns gerade über die Non-Responder unterhalten. Die Patienten hatten schon eine Visusbeeinträchtigung. Das heißt, sie haben einen schlechteren Visus. Ist es wirklich richtig, die Patienten, die ihren Visus nicht verbessern, nicht als Non-Responder zu betrachten?

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Bornfeld, bitte.

Herr Prof. Dr. Bornfeld (DOG): Natürlich. Man muss den Spontanverlauf dagegenhalten. Wenn Sie einen Zentralvenenverschluss haben und nichts tun, ist die Prognose in der Regel miserabel schlecht, jedenfalls wenn eine Visusverschlechterung eingetreten ist. Das heißt, auch der Erhalt des Visus ist eine Verbesserung der morphologischen Situation, die das Po-

tenzial hat, dass man eine weitere Verbesserung bekommt, die Monate später kommen kann, was man aus zahlreichen Erkrankungen, die zu einem Makulaödem führen, weiß. Dies ist zweifellos ein Responder. Auch der stabile Visus ist ein Therapieerfolg.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ist das okay? – Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Nicht so ganz. Denn die EMA hat in beiden Zulassungsdossiers, zu Aflibercept und zu Ranibizumab, nach drei Monaten den Cut gemacht. Sie sagen, wenn sich der Visus nach drei Anwendungen nicht stabilisiert hat, dann keine weiteren Injektionen. Sie stellen nicht auf das Makulaödem ab, sondern sagen: Uns reicht allein die Visusbeeinträchtigung, unabhängig davon, ob es potenziell, wie Sie sagen, schneller bergab geht, wenn das Makulaödem nicht kleiner wird, trotz Visusstabilisierung. Oder habe ich es falsch verstanden? Die EMA sagt doch, man bekommt initial vielleicht eine Verbesserung oder keine Verschlechterung mehr, und nur wenn dieses Niveau innerhalb der ersten zwölf Wochen gehalten wird, darf weiter injiziert werden, mit Abstandsvergrößerung oder mit anderer Applikationsfrequenz, ohne das Makulaödem zu berücksichtigen.

Herr Prof. Dr. Hoerauf (DOG): Das ganze Thema Responder/Non-Responder ist sehr verwirrend. Für uns ist ein Responder jemand, der anatomisch reagiert. Das ist für uns die Voraussetzung. Es gibt verschiedene Gründe, wenn jemand von der Funktion her nicht ansteigt. Es ist für uns ein Therapieerfolg, wenn ein Patient in den morphologischen Kriterien besser wird. Wenn er trotzdem einen Funktionsverlust erleidet, kann es teilweise zum Therapieabbruch führen, weil wir sehen: Das hat eine ganz andere Ursache, das können wir mit Anti-VEGF gar nicht beeinflussen. Das grundsätzliche Problem liegt im Verständnis Responder/Non-Responder. Es gibt viele Studien, die darauf hinweisen, die korrekterweise im Dossier ganz gut zitiert wurden: Morphologie geht vor Funktion. Das dauert nur länger als bei der AMD. Aber wir wissen, unsere Aufgabe ist es, möglichst früh die morphologischen Veränderungen zu behandeln, dass es gar nicht erst zu dem treppenförmigen Visusverlust kommt. Denn sonst haben Sie über das Jahr gesehen hohe Therapiekosten, aber sie sind umsonst. Denn die Patienten verlieren auf Dauer doch den Visus, nur weil Sie ein oder zwei Injektionen zu wenig machen, um die Makula trocken zu halten. Das ist die Erfahrung, die das zeigt, wenn die Patienten immer wieder ein zu großes Intervall dazwischen haben. Dann bekommen Sie sie nicht mehr auf den Ausgangsvisus. Dafür waren die Zulassungsstudien aber nicht designt.

Herr Prof. Dr. Bornfeld (DOG): Vielleicht kann man es so erklären: Wenn Sie das Ödem wie eine Ziehharmonika auf- und zugehen lassen, kommen Sie nicht mehr zum Ausgangszustand zurück; vielmehr erleiden die Makula und die Netzhaut morphologische Schäden, wenn es quasi immer auf- und zugeht. Wenn Sie diesen Zyklus mehrfach gemacht haben, haben Sie am Ende zwar eine Reduktion des Makulaödems, aber die strukturelle Integrität der Photorezeptoren ist darüber kaputtgegangen. Somit besteht das Ziel durchaus darin, das nicht passieren zu lassen, sondern das Ödem wegzubekommen und auch wegzubehalten und nicht wieder auftauchen zu lassen, zu reagieren, damit es wieder weggeht. Die Funktion folgt der Morphologie, und das kann manchmal dauern.

Herr Nickel: Sie sprechen die ganze Zeit von den morphologischen Eigenschaften des Auges, die Sie behandeln. Im EPAR wird ausschließlich auf die funktionellen Gegebenheiten abgestellt. Jetzt ist meine Frage, ob Ihre Erkenntnisse relativ neu sind und deshalb im EPAR

nicht beachtet wurden oder woran es möglicherweise liegt, dass beim Anwendungsgebiet rein auf die funktionelle Beschaffenheit abgestellt wird.

Herr Prof. Dr. Bornfeld (DOG): Das ist publiziert. Wir haben es in dem Literaturverzeichnis, das der Stellungnahme beigefügt ist, zitiert. Wenn ich es richtig im Kopf habe, ist es die Nummer 7. Das ist insbesondere die Langzeitbeobachtung in der RETAIN-Studie, wenn ich es richtig im Kopf habe, die eindrucksvoll gezeigt hat, dass es dort eine klare Korrelation gibt, auch wenn das so nicht eingeflossen ist. Das ist aber publiziert und auch dokumentiert. Es ist in der Stellungnahme zitiert.

Herr Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen zu diesem Komplex? – Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Ich habe abschließend eine Frage zu Respondern und Non-Respondern. Sehe ich es richtig, dass man es so bezeichnen könnte: Das Morphologische ist ein Surrogat für die Funktion? Die Studie – die Literaturstelle 7 kenne ich nicht – stellt den Zusammenhang zwischen morphologischer Stabilisierung und Verbesserung sowie der prolongierten Visusverschlechterung oder -beeinträchtigung her? Für uns oder für das IQWiG wäre relevant, zu sagen: Wir haben Responder und Non-Responder auf der Ebene des morphologischen Ansprechens. Das könnte ein Surrogat für ein nicht so schnelles Voranschreiten der Visusverschlechterung sein.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Bornfeld.

Herr Prof. Dr. Bornfeld (DOG): Ja, so ist es. Die Morphologie ist in der Tat etwas, was man mittlerweile sehr gut detektieren kann; das kann man sehr gut messen. Die Erholungszeit der Netzhaut ist lang. Das wissen wir aus vielen Erkrankungen. Wenn Sie bei zahlreichen Erkrankungen, nicht nur beim Makulaödem beim Zentralvenenverschluss, die ideale Form wiederhergestellt haben, dann kann die Erholung der Netzhaut lange auf sich warten lassen. Somit betrachten wir zuerst die Form, die Morphologie, und sehen das als Erfolg an und wissen, dass der funktionelle Erfolg später kommen kann.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Gehrig als themenbezogener Patientenvertreter, bitte.

Herr Dr. Gehrig: Ich höre von Morphologie. Gehe ich recht in der Annahme, dass damit die regelmäßige Durchführung des SD-OCT gemeint ist, und wenn ja, in welchen Häufigkeiten, in welchen Frequenzen bei dem hier vorliegenden Anwendungsgebiet?

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Bornfeld.

Herr Prof. Dr. Bornfeld (DOG): SD-OCT ist der Standard. Das ist eine etablierte und weitverbreitete und überall verfügbare Methode des OCT. OCT ist – für diejenigen, die es nicht kennen – die Optische Kohärenztomografie, die es gestattet, mit einem Laser eine Art Schnittbild zu erzeugen, sodass wir heutzutage eine exzellente Auflösung haben und die Netzhaut sehr gut sehen können. Wir würden mittlerweile in der Tat vorschlagen, das bei den Kontrollen als OCT zu machen. Wir würden die Angiografie in der Kontrolle für verzichtbar halten und das SD-OCT in den Vordergrund stellen. Es gibt, wie Sie wissen – vielleicht sprechen Sie darauf an –, ein Problem in der Abbildung im EBM. Aber das ist ein anderes

Problem. Wenn man das von den Studiendaten hier sieht, ist das OCT die Methode der Wahl, um die Zunahme oder Abnahme, die Besserung oder Nichtbesserung zu detektieren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Die Problematik EBM hatten Sie auch in Ihrer Stellungnahme adressiert. – Beantwortet das Ihre Frage, Herr Gehrig?

Herr Dr. Gehrig: Ja. – Ich bitte allerdings um die Beantwortung der Zusatzfrage: In welchen Abständen führen Sie das OCT in diesem Anwendungsgebiet durch? Wie bei der feuchten AMD auch, in Vierwochenabständen?

Herr Prof. Dr. Bornfeld (DOG): Ja, monatlich.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Eckhardt, bitte.

Frau Eckhardt: Ich habe eine Frage, die Bezug zu den Fragen von Herrn Mayer und Herrn Nickel zu den morphologischen Kriterien hat. Wenn ich es richtig verstanden habe, merkt der Patient das erst einmal nicht. Er merkt, wie ausgeführt worden ist, die Erkrankung an und für sich erst zu einem relativ späten Zeitpunkt. Wenn ich das jetzt als Surrogat tituliere, stellt sich die Frage: Wie relevant ist das für den Patienten? Deswegen würde ich doch noch nachfragen. Wenn ich Sie richtig verstanden habe, sehen Sie es schon als validiert an, dass es Auswirkungen auf die späteren Folgen hat. Oder ist das noch infrage zu stellen?

Herr Prof. Dr. Hoerauf (DOG): Vorhin kam die Bemerkung, dass die Patienten das relativ spät merken. Das ist sehr unterschiedlich. Die meisten Patienten merken eine Zentralvenenthrombose relativ schnell und zügig, durch Handbewegung auf einem Auge. Denn es ist eine Visusherabsetzung mit signifikantem Gesichtsfeldverlust. Es gibt aber auch Patienten – das finden Sie manchmal auch bei jungen Patienten –, die an einem Auge eine Netzhautablösung haben und relativ resistent sind. Sie reiben irgendwann ihr gesundes Auge und merken: Hoppla, ich sehe mit dem anderen Auge schlechter. Die Bemerkung zielt vermutlich darauf ab. Die meisten Patienten mit einem Zentralvenenverschluss, der zu einer signifikanten Sehverschlechterung führt, sehen wir relativ früh. Ich fand, dass das vorhin falsch herüberkam. Einen Gefäßverschluss, einen Zentralvenenverschluss registrieren die Patienten sehr früh.

Zweitens. In den Studien wird der Visus erfasst. Der Visus ist ein sehr variables Kriterium. Aber die Patienten kommen teilweise schon zu mir, wenn sie das Rezidiv merken. Sie lesen genau die gleiche Zeile, aber sie sagen: Mein Kontrastsehen ist in der letzten Woche deutlich schlechter geworden. Ich sehe im Dunkeln signifikant schlechter, und meine Metamorphopsien, die Verbiegung gerader Linien, nehmen erheblich zu. Dabei können sie genau die 40 Prozent zusammensuchen, die sie das letzte Mal zusammengesucht haben. Deswegen finde ich den Visus ein schlechtes Kriterium. Die Patienten merken etwas, aber sie können das nicht zeilenmäßig festmachen. Sie merken jedoch, dass sie auf diesem Auge schlechter sehen. Kontrastsehen ist eines der Dinge, die bei Makulaerkrankungen am deutlichsten ansprechen. Die Patienten merken sofort eine Verschlechterung.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen dazu? – Herr Bussfeld, bitte.

Herr Dr. Bussfeld (Bayer Vital): Noch eine kurze Bemerkung zu der Bedeutung der Morphologie im Zusammenhang mit dem Visus im Label von Eylea. Die EMA hat auch bei Eylea

das morphologische Thema aufgenommen. Bei Eylea kann im Verlaufe der Behandlung die Injektionsfrequenz an die individuelle Situation des Patienten angepasst werden. Dabei spielen sowohl visuelle als auch morphologische Kriterien eine Rolle. Die EMA hat hier die Bedeutung der morphologischen Kontrollen in dem Label unterstrichen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann müssten wir auf die anderen in Rede stehenden Aspekte eingehen. – Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Ich wollte auf die Patientenpopulation eingehen. Sie hatten gesagt, es seien eher 9.000 oder 10.000 bis 21.000. Ich würde gerne das IQWiG fragen, wie es dazu steht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler, können Sie spontan etwas dazu sagen? Ich glaube, das müsste man nachrechnen.

Frau Dr. Wieseler: Das würden wir uns noch einmal in Ruhe mit den neuen Daten anschauen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Dann auch die Kostenaktualisierung?

(Frau Dr. Wieseler: Ja!)

Ich meine, das kann man nachrechnen. Das ist relativ simpel.

Ich will, weil es für meine Entscheidung und für meine Entscheidungsfindung als Person ganz wichtig ist, eine Frage stellen, die ich eben schon einmal gestellt habe, die von keinem anderen Fragesteller so aufgegriffen worden ist. Wir haben die Feststellung, dass offensichtlich im konkreten Fall weder Aflibercept noch Ranibizumab zulassungsgemäß eingesetzt worden sind, weil in kürzeren Abständen injiziert worden ist. Wir haben aber unwidersprochen die Aussage im Raume stehen, dass trotz des Sachverhalts der nichtzulassungsgemäßen Anwendung die Praxis in der augenärztlichen Therapie ist, dass 2, 3, maximal 4 Prozent der hier in Rede stehenden Patientenpopulation, egal wie groß sie auch ist, für eine Behandlung mit Dexamethason in Betracht kommt. Das haben wir eben bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie diskutiert.

Ich will das hier ausdrücklich festhalten und darum bitten, dass, wenn das jemand anders sieht, als es hier vorgetragen worden ist, das hier noch einmal erklärt und zu Protokoll gegeben wird. Denn für mich ist die Frage – das sage ich an dieser Stelle – schon von Bedeutung, ob etwas, das tatsächlich möglicherweise nur für 2 oder 3 oder 4 Prozent der Patienten in Betracht kommt, zweckmäßig im Sinne einer zweckmäßigen Vergleichstherapie ist oder nicht. Das hat nicht nur einen theoretischen Wert, sondern es hat auch einen Wert, wenn ich die Neuordnung des § 35a SGB V und der Preisbildungsmechanik anschau und sage: Wenn es keinen Zusatznutzen gibt, dann muss ich auf die billigste zweckmäßige Vergleichstherapie herabfallen. Ich erkläre das deshalb ausdrücklich, weil mir an dieser Stelle die Diskussion bislang auch auf den Bänken relativ dünn war. Es ist dann relativ schwer, zu sagen: Es gibt 2 oder 3 Prozent, für die das geeignet ist; deshalb sind diese 2 oder 3 Prozent der Maßstab.

Deshalb bitte ich ausdrücklich mit Blick auf die Bänke, Patientenvertretung, wenn an dieser Aussage – ich will gar nicht verifizieren, ob es 2 oder 4 Prozent sind – irgendwelche Zweifel bestehen, das an dieser Stelle zu adressieren, weil das später im Verfahren sicherlich eine entscheidende Rolle spielen wird, jenseits der Frage: Wie bewerten wir den Zusatznutzen?

Die Frage, was nämlich am Ende als zVT in Betracht kommen kann, ist für mich fast wichtiger als die Frage des Zusatznutzens. Denn da werden sich am Ende die wesentlichen Entscheidungen im nachgelagerten Prozess festmachen. Ich sehe, dass das allseits so zur Kenntnis genommen wird. Ob es akzeptiert wird, ist etwas anderes. – Herr Mayer, bitte.

Herr Dr. Mayer: Ich wollte nachfragen. Das war jetzt ein Statement von Ihren Untersuchungen. Ich kenne diese 4 Prozent nicht, die das gezeigt haben. Es gab damals einen Grund, warum wir das als zVT genommen haben. Ich war zu diesem Zeitpunkt nicht dabei. Ich kann mich nicht erinnern, aber ich kann es nachlesen. Diese Daten müssen wir selber rekapitulieren; denn es sind unsere Versorgungsdaten. Wir müssen versuchen, dem nachzugehen. Wo sind die Daten einsehbar, und wie alt sind sie? Bestätigt die DOG diese Daten, dass es wirklich in dieser Größenordnung ist?

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Appelrath.

Frau Appelrath (Bayer Vital): Das passt jetzt nicht mehr ganz in den Kontext zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Das bezog sich nur auf die Anzahl der Patienten in diesem Indikationsgebiet. Ein kleiner Kommentar. Es sind keine völlig neuen Daten, die wir vorgebracht haben. Es ist im Grunde genommen, dass wir eine Schätzung vorschlagen, da wir dem IQWiG zustimmen, dass es eine Überschätzung ist. Es ist im Grunde genommen nur ein pragmatischer Vorschlag, wie wir die tatsächliche Patientenpopulation besser abbilden können, wieder in Form einer Spanne, die entsprechend größer ist. Wir haben im Grunde genommen nur eine Untergrenze vorgeschlagen. – Das vielleicht nur als Ergänzung dazu.

Herr Hecken (Vorsitzender): Da hat Frau Wieseler auch gesagt, das kann man rechnen. Darüber brauchen wir uns nicht zu zanken.

(Frau Appelrath (Bayer Vital): Genau!)

Die wichtigen Punkte sind die Fragestellungen: Wie sieht die zVT aus, und was ist daraus an Zusatznutzen ableitbar? – Herr Dintsios.

Herr Dr. Dintsios (vfa): Ich möchte das aufgreifen, was Sie vorhin kommentiert haben, Herr Hecken. Bei mir hat sich durch die Ausführungen der entsprechenden Kliniker ein anderer Eindruck eingestellt. Ich gehe davon aus, wenn ich das richtig interpretiere, dass das Dexamethasonimplantat nicht einmal in der ersten Linie relevant ist, sondern wenn überhaupt, eher als Zweitlinienintervention. Es ist nicht einmal der 4-prozentige Versorgungsanteil, den Sie hier manifestieren. Ich denke, auch in der Reihenfolge spielt das eine Rolle. Ist das so, oder habe ich einen falschen Eindruck gewonnen, dass diejenigen, die eventuell bei Ranibizumab oder Aflibercept letztendlich versagen, dann erst zu dem Dexamethasonimplantat geführt werden? Wir haben selber auch eine Literaturrecherche gemacht. Es gibt einige Evidenz dafür, dass in anderen Ländern das Dexamethasonimplantat nicht als gleichwertig angesehen wird. Ich habe in unserer Stellungnahme Schottland – Sie wissen, die Schotten sind geizig – als Beispiel genannt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Das mit den Schotten weiß ich nicht, weil das nicht evidenzbasiert nachgewiesen ist.

(Heiterkeit)

Historisch ist das zwar belegt, aber wir hatten hier schon etwas zu historischen Vergleichen gesagt. Ob das so ist, wie Sie sagen, dass wir eher von der Zweitlinie ausgehen können,

sollen, müssen, wird sich ein Stück weit ergeben auf der Basis der Zahlen, die eben angefragt wurden, die zugesagt worden sind. Was bleibt, ist aber auf alle Fälle, dass beide neuen Wirkstoffe durch die kürzeren Zeiten zwischen den Anwendungsturnussen auf alle Fälle außerhalb der Zulassung der Arzneimittel angewandt werden. Vor diesem Hintergrund ist es für mich schon von Relevanz, wie man die Dinge am Ende sortiert. Mir kommt es im Augenblick gar nicht auf die Frage an: Was ist Erst-, was ist Zweitlinie?, sondern auf die Frage: Habe ich eine hinreichende Patientenpopulation, die das Dexamethason als zweckmäßige Vergleichstherapie in der hier konkret zur Beurteilung anstehenden Situation rechtfertigt, ja oder nein? Denn wenn man das verneinen müsste, sind die Grundlagen für die Erstattungsbeitragsverhandlungen ganz andere – obgleich das hier keine Rolle spielt; das wissen Sie ja. Aber trotzdem müssen wir Klarheit dafür schaffen, damit wir im Beschluss von der korrekten zVT ausgehen. – Herr Hoerauf.

Herr Prof. Dr. Hoerauf (DOG): Ich wollte nur noch kurz betonen: Die Zahlen mit den 4 Prozent kenne ich nicht. Das Ozurdex wird durchaus eingesetzt. Es entscheiden aber viele andere Dinge wie zum Beispiel, ob Patienten in so engmaschigen Intervallen wiederkommen. Wenn Sie eine Therapie zur Verfügung haben wie das Ozurdex, das zumindest vier bis fünf Monate wirkt, kommen Patienten einfach nicht wieder oder kommen viel zu spät wieder. Wenn Sie alle notwendigen Verlaufskontrollen bei einer Anti-VEGF-Therapie zusammenrechnen, mit Injektionskontrolle am nächsten Tag, dann sind das 25 bis 30 Besuche. Für Patienten, die nicht motorisiert sind, im ländlichen Umfeld leben, mag es Probleme geben, zu kommen. So kann es sein, dass Sie sich auf diesem Weg für eine andere Therapie entscheiden, bevor so jemand gar nicht therapiert wird. – Das ist das eine.

Die Daten, auf die Sie zurückgreifen wollen, wird es Ende des Jahres geben. Zumindest haben Sie zwischen Anti-VEGF und Ozurdex Ende des Jahres einen direkten Vergleich mit zwei randomisierten Studien. Dann können Sie zumindest auf Lucentis vs. Ozurdex zurückgreifen, während die Studie für Bayer und Eylea aussteht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Nickel, bitte.

Herr Nickel: Ich hatte Herrn Hoerauf und Herrn Bornfeld vorhin so verstanden, dass es gar nicht um den Unterschied zwischen einer First- und einer Second-Line-Therapie zwischen Ranibizumab und Dexamethasonimplantat geht. Sie sagten wirklich, dass Ozurdex bei den Patienten angewendet wird, bei denen ein VEGF-Inhibitor nicht infrage kommt. Sie hatten gerade selber gesagt, da gibt es verschiedene Unterschiede. Vielleicht klären Sie uns da noch auf.

Herr Prof. Dr. Hoerauf (DOG): Wir haben die First-Line-Bewertung absichtlich herausgenommen, weil es keine Head-to-Head-Studien gibt. Es gibt verschiedene Implikatoren, die Sie hinführen zu einer individualisierten Therapie. Das ist uns auch echt wichtig. Sie wollen einen Therapieerfolg für den individuellen Patienten, der vor Ihnen sitzt. Wir können und wollen in unserer Stellungnahme nicht den Leuten eine First-Line-Therapie vorschreiben, wenn so viele andere Faktoren eine Rolle spielen, um den Patienten optimal zu versorgen. Ist ein Patient schon pseudophak, das heißt, ist er kataraktoperiert, kann er durch das Ozurdex keinen Katarakt mehr entwickeln. Hat er kein Glaukom, dann ist es ein gangbarer Weg. Wenn Sie sehen, es ist ein Patient, der möglicherweise die Kontrolluntersuchungen nicht einhalten kann, ja. Aber auch von den Studien, die wir bis jetzt kennen, zumindest von den Ergebnissen, die sich halbwegs vergleichen lassen, erreichen Anti-VEGF-Präparate deutlich

bessere Ergebnisse. Ich vermute, das wird sich in den vergleichenden randomisierten Studien bestätigen. Wenn die Ergebnisse der Head-to-Head-Studien besser sind, dann könnte es tatsächlich zu einer First-Line-Bewertung kommen, aber jetzt noch nicht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wir haben jetzt eine ganze Reihe von Wortmeldungen. Frau Dietze hat ihre Stimme wiedergefunden.

Frau Dr. Dietze (Bayer Vital): Ich möchte mir die Anmerkung erlauben, dass neben den ganzen medizinischen Aspekten, die den großen Block ausmachen, wir aus rechtlicher Sicht die Sache gematcht haben und nach geltender Rechtslage finden, beide zweckmäßigen Vergleichstherapien müssen gleichwertig und austauschbar sein. Diesbezüglich würde ich gerne, wenn es für Sie in Ordnung ist, an Herrn Hieke weiterreichen, der sich auch gemeldet hat, um dazu Stellung zu nehmen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Herr Dr. Hieke (Bayer Vital): Herr Hecken, Sie haben bereits die jüngste Änderung der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung aufgegriffen. Die hat sich genau mit dieser Thematik beschäftigt: Auswahl mehrerer zVT durch den G-BA. Zum einen, was unmittelbar aus dem Wortlaut der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung hervorgeht: Als zVT kann nicht bereits dann eine Therapie eingestuft werden, nur weil sie zugelassen und erstattungsfähig ist, sondern darüber hinaus gibt es weitere Voraussetzungen, die zu beachten sind. Es muss sich um „Standards“, eine Standardtherapie handeln. Das findet sich auch so auf der Webseite des G-BA, völlig zu Recht. Weiter heißt es in der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung: Die Therapie muss sich in der „praktischen Anwendung bewährt“, also durchgesetzt haben. Es muss sich bei ihr damit um eine Therapie handeln, die regelmäßig, also typischerweise zur Anwendung kommt. Denn nur dann ist eine Nutzenbewertung, also ein Vergleich dieser Therapie mit einer neuen Therapie, überhaupt aussagekräftig. Was aus der jüngsten Änderung der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung auch noch deutlich wird: Wenn mehrere Therapien als zweckmäßige Vergleichstherapien eingestuft werden sollen, bedarf es einer vergleichenden Betrachtung dieser Therapien.

So heißt es etwa in der Gesetzesbegründung: Der Gemeinsame Bundesausschuss kann „im Einzelfall mehrere Alternativen zur Auswahl bestimmen. Dies ist ... jedoch nur dann möglich, wenn“ es sich bei den „in Frage kommenden Therapien“ um „im Übrigen gleichwertige Alternativen“ handelt. Die Therapien müssen – so der Gesetzgeber weiter – „aus medizinischen und Evidenz Gesichtspunkten“ „gleichermaßen als Therapiestandard anzusehen“ sein. Das heißt, die Therapien müssen aus medizinischer Sicht gleichwertig und damit regelmäßig austauschbar sein.

Für mich als zugegebenermaßen medizinischem Laien haben die Ausführungen der anwesenden Mediziner nicht danach geklungen, als ob wirklich eine Austauschbarkeit und eine Gleichwertigkeit vorliegen. Ich persönlich konnte nicht erkennen, dass sie aus Sicht der Ärzte und Patienten tatsächlich den gleichen medizinischen Stellenwert haben.

Zudem möchte ich den Bogen ein bisschen weiter spannen und den G-BA bitten, die generelle Bedeutung der vorliegenden Fragestellung im Blick zu behalten. Denn es droht durchaus eine Aufweichung der Kriterien für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Damit könnte es zugleich zu einer Entwertung des Prädikats des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie kommen. Dies gilt insbesondere dann, wenn

man sich aus dem Strauß der zugelassenen erstattungsfähigen Therapien in einem Anwendungsgebiet eine Therapie seiner Wahl herauspicken kann, ohne sich zukünftig davon leiten zu lassen, dass diese Therapie zum Standard gehört und dass diese Therapie aus medizinischer Sicht gleichwertig zu den übrigen Optionen ist, genauso wie es unseres Erachtens bei Dexamethason vorliegend nicht der Fall ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Sie können davon ausgehen, dass der Gemeinsame Bundesausschuss zum Zeitpunkt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie davon ausgegangen ist, dass die Voraussetzungen, die Sie skizziert haben, die in unserer Verfahrensordnung und in der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung, wie sie auf unserer Website dargestellt sind, vorliegen. Deshalb haben wir gerade diskutiert, ob sie vorliegen. Sie können davon ausgehen, dass wir gerade bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine willkürlichen Entscheidungen treffen. Deshalb war das, was ich eben an Nachfragen gestellt habe, für mich von Relevanz.

Sie müssen auch berücksichtigen, dass – was für mich als Juristen erstaunlich ist; denn mir fehlt an manchen Punkten der tiefer gehende medizinische Sachverstand – das, was die Herren Fachärzte hier vorgetragen haben, ein bisschen daran krankt, dass man über das zugelassene Anwendungsgebiet, was die Applikationsfrequenzen angeht, hinausgegangen ist. Das heißt, für die zweckmäßige Vergleichstherapie von Novartis gegen das hier in Rede stehende Arzneimittel liegt für die Applikationsfrequenzen keine Zulassung vor. Die Zulassung ist die erste Voraussetzung für eine zweckmäßige Vergleichstherapie.

Deshalb ist die Welt wie im Medizinischen auch im Juristischen nicht so einfach. Wir haben es mit Grautönen und Abstufungen von Grautönen zu tun. Wenn wir auf der einen Seite eine zulassungskonforme Anwendung in beiden Bereichen hätten und auf der anderen Seite evident wäre, dass das andere nichts bringt, wäre die Welt relativ simpel. Aber wir vergleichen hier ein Stück weit Äpfel mit Birnen. Herr Dr. Vöcking hat das eben schon adressiert. Die Frage ist freundlicherweise von Herrn Bornfeld beantwortet worden, mit der gebotenen Zurückhaltung – deshalb haben wir das im Protokoll kursiv gedruckt –, dass im Prinzip über die Zulassung hinaus – untechnisch gesprochen: off label – in engeren Applikationsfrequenzen injiziert wird.

Insofern ist das eine ganz spannende Frage. Aber die kann man nicht einfach beantworten, indem man auf die Internetseite schaut. Dafür braucht man wirklich Patientendaten, bezogen auf die generische zweckmäßige Vergleichstherapie. Man braucht dann, glaube ich, die Frage nicht mehr zu diskutieren: Wie ist der Injektionsrhythmus? So päpstlich sind wir am Ende möglicherweise gar nicht. Für mich ist aber entscheidend: Was sind die Ausgangsdaten? – Herr Rasch.

Herr Dr. Rasch (vfa): Meine Anmerkung geht in Richtung dessen, was Herr Nickel gesagt hat. Wir haben unterstellt, es gebe eine Teilpopulation der Patienten, die für Ranibizumab nicht infrage kommt. Aus meinen Erfahrungswerten habe ich es so in Erinnerung, dass für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Regelfall der Versorgung entscheidend ist. Das heißt, hier stellt sich die Frage: Wie relevant ist diese Teilpopulation für die Versorgung, wie klein ist sie? Das ist der entscheidende Schritt. Denn bei der Bestimmung der Vergleichstherapie kann man nicht jeden möglichen Teilfall bedenken. Sonst gebe es bei jeder zweckmäßigen Vergleichstherapie eine Kaskade an zweckmäßigen Vergleichstherapien für diese kleine Teilpopulation, die für eine zVT nicht infrage komme.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rasch. – Herr Bornfeld.

Herr Prof. Dr. Bornfeld (DOG): Eine kurze Bemerkung, um das zu verdeutlichen. Ein Entscheidungskriterium Ozurdex vs. Ranibizumab haben wir noch nicht adressiert. Das ist die nicht abgeschlossene Diskussion, dass eine intravitreale Anti-VEGF-Therapie das Apoplexrisiko möglicherweise – vielleicht, mit allem Vorbehalt – erhöhen mag. Sie merken es an den vielen Konjunktiven. Sie werden sich in der konkreten klinischen Situation, wo Sie ältere Patienten haben – es sind ältere Patienten mit Gefäßproblemen, sonst hätten Sie das Problem nicht –, überlegen, ob Sie das einem Patienten zumuten könnten, auch wenn es ein kleines Risiko sein mag, und sich dann eher für Ozurdex entscheiden. Das ist eine relevante Entscheidungsgrundlage, die sicher in die klinische Entscheidungsfindung einfließt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Mayer, bitte.

Herr Dr. Mayer: Ich wollte abschließend fragen. Neben der Versorgungsrealität, die wir vielleicht noch prüfen müssen: Wo könnte sich ein medizinischer Laie informieren, dass die Gleichwertigkeit medizinisch und evidenzbasiert besteht? Ich kann mich nicht erinnern, dass wir bei der zVT-Bestimmung eine Evidenz gefunden hätten, die gegen Dexamethason spricht. Auch wenn ich in die Leitlinien schaue – was wir nicht oft machen –, so sehe ich auch keine Empfehlung oder Rangfolgenbewertung. Von daher wäre für mich die Frage: Wo kann ich nachlesen, dass Dexamethason nicht mehr eingesetzt wird?

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Bussfeld.

Herr Dr. Bussfeld (Bayer Vital): Ich habe einen Artikel aus der Zeitung *Ophthalmochirurgie* vor mir; den stelle ich Ihnen gleich zur Verfügung. Die Autoren sind Herr Wenzel, Herr Kohnen, Herr Scharrer, Herr Schayan, Herr Klasen und Herr Reinhard. Das wird offensichtlich jedes Jahr im deutschen Raum erhoben. Es ist eine Umfrage unter 741 Ophthalmochirurgen deutschlandweit. Weiterhin kann ich Ihnen eine Umfrage zur Verfügung stellen, die pharmazeutisch völlig unabhängig von der Gesellschaft der amerikanischen Retinalchirurgen durchgeführt wird, die auch einen Anteil von internationalen Antworten enthält, in denen genau der gleiche Trend geschildert wird, also der Einsatz von Ozurdex. In dieser Aufstellung ist dies der Gesamteinsatz von Ozurdex überhaupt bei der intravitrealen Therapie. Die amerikanischen Retinalchirurgen machen es noch sehr genauer. Sie fragen: In welcher Indikation verschreibt ihr das? Auch dort findet sich der hier aufgezeigte Trend.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Mayer dazu.

Herr Dr. Mayer: Hier wollte ich nachfragen. Das heißt aber trotzdem: Evidenz in erster Linie gibt es so nicht, Studien, RCTs und Ähnliches? Die zweite Linie für uns wären Leitlinienempfehlungen. Die gibt es dahin gehend auch nicht? Es sind jetzt Befragungen von Meinungsbildnern, aber keine niedergeschriebenen Handlungsempfehlungen in Leitlinien?

Herr Dr. Bussfeld (Bayer Vital): Genau so, wie ich das eingangs erwähnt habe. Wir haben Hinweise, keine Belege. In der Abwesenheit von Belegen müssen wir uns mit Hinweisen behelfen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Vöcking.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Für mich ist das eine Veranlassung, die DOG zu fragen, und zwar jetzt ganz offiziell. Mich würde Ihre Positionierung zu dieser Stellungnahme interessieren. Es gibt Hinweise, Indizen und, und, und. Sehen Sie das ähnlich, oder sehen Sie da eher eine Form von Beleg? Wie ist Ihre Einschätzung?

Herr Prof. Dr. Bornfeld (DOG): Wie es vorhin dargestellt worden ist, stimmt es nicht. Ozurdex hat eine Indikation. Wir haben es versucht darzustellen und müssen noch einmal betonen: Es gibt Patientensituationen, wo Sie sich dazu entscheiden. Um es konkret zu machen: Einem Patienten, der einen Apoplex hatte und der schlecht kommen kann, was miteinander verbunden ist, weil es sich gegenseitig bedingt, werden Sie eher Ozurdex geben. Das tun wir auch. Das ist Gott sei Dank nicht häufig. Das andere ist häufiger. Die zitierte Umfrage in der *Ophtho-Chirurgie* liefert wirklich sehr weiche Daten. Wir haben uns nicht beteiligt, andere auch nicht. Das ist ein Stimmungsbild. Man kann auch nicht erkennen, wer das als First Line oder Second Line gemacht hat. Darauf würde ich nicht so viel geben. Aber uns liegt an dem Eindruck, dass Ozurdex ein zwar seltener benutztes, aber wertvolles Medikament ist, das in bestimmten klinischen, aber auch persönlichen Situationen eines Patienten und auf Daten basierend eine Entscheidungsfindung für dieses Medikament ermöglicht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Eine Nachfrage, damit ich Sie richtig verstehe. Das wird aber nicht in der konkreten Behandlungssituation alternativ eingesetzt, sondern es ist im Prinzip alternativlos, weil in der Person des Patienten bestimmte Risiken oder sonst etwas vorliegt, was den Einsatz des anderen Präparats nicht impliziert. Habe ich Sie so richtig verstanden?

Herr Prof. Dr. Bornfeld (DOG): Es gibt Situationen, da ist das ein vorteilhaftes Medikament.

Herr Hecker (Vorsitzender): Das ist klar. Aber ich habe nicht mein Rezeptblöckchen und sage so oder so. Es gibt bestimmte Situationen, in denen man sagt, das ist alternativlos, weil der Patient ein Schlaganfallrisiko hat etc. pp., da mache ich das, obwohl ich davon überzeugt bin, dass der andere Wirkstoff besser wäre. Aber hier würde ich das Risiko steigern.

(Herr Prof. Dr. Bornfeld (DOG): Ja!)

Herr Lack dazu, bitte.

Herr Lack: Genau hier wollte ich auch nachfragen. Mir scheint es auch so, wenn der Patient näher wohnen würde und keinen Apoplex hätte, würden Sie prinzipiell immer zum anderen Wirkstoff greifen? Es gibt Situationen, wo das andere nicht das geeignete ist. Aber grundsätzlich hört es sich schon eher nach Second Line an, auch wenn wir diesen Begriff jetzt nicht verwenden sollten. Erst wenn es eine Therapiesituation gibt, wo ich Aflibercept oder Lucentis nicht einsetzen sollte, würde ich das andere nehmen?

Herr Prof. Dr. Bornfeld (DOG): Ich kann es noch einmal betonen. Es gibt patienteninvasierte Entscheidungen, die man so treffen muss. Die einen sind häufiger, die anderen sind weniger häufig. Gott sei Dank sind die meisten Patienten mobil und können gebracht werden und hatten keinen Apoplex. Das erklärt vielleicht den zahlenmäßigen Unterschied.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Ich sehe keine Fragen mehr. Mir fällt auch beim allerbesten Willen nichts mehr ein. – Herr Dintsios, Sie haben noch eine Frage? Das „Second Line“ hat nur Herr Lack gesagt. Das habe ich nicht gesagt.

Herr Dr. Dintsios (vfa): Ich weiß. Ich habe hier einen neuen Freund gewonnen: Herrn Lack. – Sie haben Quellen genannt, wo es Aussagen hinsichtlich der Gleichwertigkeit oder Ungleichwertigkeit des Dexamethasonimplantats mit den entsprechenden Antikörpern gibt. Ich habe nicht zum Spaß, obwohl ich es humorvoll vorgetragen habe, den SMC-Kongress genannt. Das SMC, das Scottish Medicines Consortium, hat zwei Bewertungen 2010 und 2011 gemacht und hat definitiv abgeraten, in Schottland das Dexamethasonimplantat einzuführen. Es gibt auch eine weitere Quelle. Man kann anschauen, auf welche Evidenz man sich dort bezieht. Ich empfehle das als unterstützende Lektüre.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dintsios. Das hat jetzt Herrn Professor Hoerauf provoziert. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Hoerauf (DOG): Zu den Schotten kann ich nichts sagen. Mir ist noch ein gewichtiges Argument eingefallen, das bei der Auswahl des Medikamentes schon eine Rolle spielt und das sich aus den jetzigen Daten ergibt. Wenn Sie Patienten mit Anti-VEGF behandeln und mit der Kontrollgruppe vergleichen, dann bekommen die auch weniger Sekundärglaukomkomplikationen, und zwar signifikant weniger. Bei uns ist sehr gefürchtet, wenn Patienten mit Zentralvenenthrombosen manchmal nach Monaten oder Jahren mit einem Sekundärglaukom wiederkommen. Das sind meistens verlorene Augen. Wenn Sie die Studien anschauen, egal ob zu Eylea oder Lucentis, dann stellen Sie fest, diese Sekundärkomplikationen reduzieren sich, Glaskörperblutungen, Netzhautablösungen und Rubeosis iridis mit Sekundärglaukom. Das wird das Dexamethason – das stelle ich einmal in den Raum – so nicht leisten können. Das sieht man auch wieder an den zugrunde liegenden Daten. Wir werden aus der kommenden Studie, die Ende des Jahres zur Verfügung stehen wird, sicherlich heraussehen, dass das auch ein Argument ist, das dazu führt, dass Sie Anti-VEGF bevorzugen, wann immer es möglich ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Es gibt keine Fragen mehr. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, sofern es gewünscht wird, eine kurze Zusammenfassung zu machen. Wer übernimmt das? – Frau Dietze hat ihre Stimme wieder. Bitte schön.

Frau Dr. Dietze (Bayer Vital): Herr Hecken, herzlichen Dank. Vielen Dank an die Runde für die aus unserer Sicht sehr fruchtbare und gute Diskussion zu der für uns zentralen Thematik zVT, wie Sie es genannt haben.

Von daher zum Schlussstatement, auch wenn es eine Wiederholung ist: Aus unserer Sicht ist Ranibizumab die zVT, aus den Gründen, die wir heute diskutiert haben. Bezüglich der zusätzlich notwendigen Leistungen würden wir uns freuen, wenn Sie Ihrem Wet-AMD-Beschluss nachkommen und zur gleichen Entscheidung kommen. Natürlich freuen wir uns auch, wenn Sie sich im Nachgang mit dem IQWiG zusammen die Patientenzahlen ansehen und unsere Untergrenze teilen.

Was den Zusatznutzen angeht, möchten wir darauf hinweisen, dass wir selbstverständlich die bestverfügbare Evidenz beigegeben haben. Wir haben aus unserer Sicht eine generelle Thematik, wenn wir eine Zulassungsstudie haben, die zu einer Zulassung führt und die Zulassung quasi die Ursache dafür ist, dass kein Hersteller einen Zusatznutzen bezüglich der Wirksamkeit herstellen kann. Das ist sicherlich eine Sache, die wir in dieser Form gerne wei-

terdiskutieren würden, aber sicherlich nicht heute in dieser Runde. Von daher nochmals vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für die aus unserer Sicht spannende Diskussion. Danke, dass Sie da waren. Einen schönen Resttag noch, auch wenn es langsam dunkel wird. Das meiste vom Tag ist vorbei. Ich glaube, es war eine fruchtbare Diskussion. Einen guten Heimweg und bis zum nächsten Mal!

Schluss der Anhörung: 16.53 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

Vorgang: 2013-10-01-D-080 Aflibercept (neues AWG)

Stand: 25.09.2013

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

Aflibercept zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschluss (ZVV)]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>Siehe Abschnitt II. "Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet"</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Laser-Photokoagulation
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Aufzählung, wenn, Beschlüsse vorliegen, oder Es liegen keine Beschlüsse vor
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>
Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.	Nachdem die Änderungen in § 6 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) durch Artikel 4 Nr. 2 des Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften zum 13. August 2013 in Kraft getreten sind (vgl. BGBl I S. 3108 ff.), wird dieses Kriterium bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.
[...] vorzugsweise eine Therapie, [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.	Nicht angezeigt

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Aflibercept S01LA05 Eylea®	Eylea wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung <ul style="list-style-type: none"> • [...] <ul style="list-style-type: none"> • einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschluss (ZVV).
Ranibizumab S01LA04 Lucentis®	Lucentis wird angewendet bei Erwachsenen zur: <ul style="list-style-type: none"> • [...] <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge eines Makulaödems aufgrund eines retinalen Venenverschlusses (RVV) (Venenastverschluss oder Zentralvenenverschluss) (FI Lucentis®, Juli 2013; Zulassung seit 22.01.2007, im betrachteten Anwendungsgebiet seit 27.05.2011)
Dexamethason (Intravitreales Im- plantat) S01BA01 Ozurdex®	OZURDEX® wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Makulaödem als Folge eines retinalen Venenastverschlusses (VAV) oder retinalen Zentralvenenverschlusses (ZVV). <ul style="list-style-type: none"> • [...] <ul style="list-style-type: none"> • (FI Ozurdex®, März 2013; Zulassung seit 27.07.2010)

Quellen: AMIS Datenbank, Rote Liste, Lauer Taxe, Fachinformationen

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zVT

Inhalt

Indikation für die Recherche.....	128
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien	128
Systematische Recherche.....	128
Cochrane Reviews.....	130
Systematische Reviews	136
Leitlinien	136
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren	138
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	142
Literatur.....	144

Indikation für die Recherche

Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschlusses

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien

Für das Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel, siehe Unterlage zur Beratung in AG

Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zu den Indikationen „Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschlusses“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 25.09.2013 abgeschlossen.

Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, GIN, NGC, TRIP, DAHTA, NIHR HSC. Ergänzend erfolgte eine freie Internet-

suche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab insgesamt für beide Indikationen 91 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Die erste Durchsicht ergab 17 eingeschlossene Quellen, die anschließend im Volltext überprüft wurden. Daraus konnten 7 Referenzen in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen werden.

Abkürzungen

ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NGC	National Guideline Clearinghouse
NIHR HSC	National Institute for Health Research Horizon Scanning Centre
TRIP	Turn Research into Practice Database
anti-VEGF	Anti-vascular endothelial growth factor
BCVA	best-corrected visual acuity
BRVO	Branch retinal vein occlusion
CRVO	Central retinal vein occlusion
CI	Confidence Interval
ETDRS	Early Treatment in Diabetic Retinopathy Study
ERG	Evidence review group
ME	macular edema
MO	macular oedema.
NHS	National Health Services
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
RVV	retinaler Venenverschluss
VAV	Venenastverschluss
ZVV	Zentralvenenverschluss

Cochrane Reviews

<p>Braithwaite T., 2010</p> <p>Anti-vascular endothelial growth factor for macular edema secondary to central retinal vein occlusion.</p>	<p>1. Fragestellung Effectiveness and safety of intravitreal anti-VEGF agents in the treatment of CRVO-ME.</p>
	<p>2. Methodik Population: individuals of any age or gender with unilateral or bilateral Central retinal vein occlusion Intervention: intravitreal anti-VEGF agents (Ranibizumab and pegaptanib) Komparator: sham injection Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> (1) proportion of patients with an improvement from baseline in best-corrected visual acuity (BCVA) of greater than or equal to 15 letters (3 lines) on the Early Treatment in Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Chart at four meters, after six months of follow up and any additional follow up times.¹⁷ (2) Mean visual acuity change at six months and any additional follow-up times reported. (3) The proportion of patients with a loss of 15 or more letters (ETDRS) compared to baseline, at six months and any additional follow-up times. (4) The number and type of complications. Suchzeitraum (Aktualität der Recherche) bis August 2010 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): two RCTs [(CRUISE 2010 with ranibizumab; Wroblewski 2009 with pegaptanib)] / (n=392 bzw. N=98) </p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung aufgrund 1 RCT (CRUISE) mit ranibizumab (n=392) up to six months</p> <ul style="list-style-type: none"> – BCVA percentage of patients gaining 15 letters or more: significantly higher in both treatment groups compared to sham from baseline (P < 0.0001 for each pair-wise comparison to sham): 46.2% of 0.3 mg group, 47.7% of 0.5 mg group, versus 16.9% of sham group. The differences between the treatment groups and the sham group were significant at seven days and all monthly time points to six months (P < 0.0001). – BCVA mean change: Significant difference in the from baseline BCVA at six months in both treatment groups (0.3 mg or 0.5 mg) compared to sham(P < 0.0001). (the 0.3 mg group gained a mean 12.7 letters (95% CI 9.9 to 15.4) and the 0.5 mg group gained a mean 14.9 letters (95% CI 12.6 to 17.2), compared with 0.8 letters in the sham group (95% CI -2.0 to 3.6)).

¹⁷ A gain of 15 letters represents a doubling of the visual angle, and whilst this binary cut-off considerably exceeds the amount of change required to have a high degree of certainty that the observed change is real, even in the presence of poor vision, it has been the standard primary outcome measure for evaluating the efficacy of treatments for retinal diseases for more than a decade (Beck 2007)

	<ul style="list-style-type: none"> – BCVA percentage of patients losing 15 or more letters: significantly less in treatment groups at six months than in the sham group ($P < 0.005$ for each pairwise comparison to sham): 3.8% of 0.3 mg group, 1.5% of 0.5mg group, compared to 15.4% of sham group. – few serious adverse ocular events at six months: one patient in the sham group developed a vitreous hemorrhage and one patient in the 0.5 mg group developed iris neovascularization. Two patients in each of the ranibizumab groups developed cataract. – Some systemic serious adverse events occurred in all groups by six months: one non-fatal myocardial infarct affected a patient in each group. In addition, one patient in the 0.5 mg group had a transient ischemic attack and angina pectoris; and one patient in the 0.3 mg group had a retinal artery occlusion.
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Ranibizumab and pegaptanib sodium have shown promise in the short-term treatment of non-ischemic CRVO-ME. However, effectiveness and safety data from larger RCTs with follow up beyond six months are not yet available. There are no RCT data on anti-VEGF agents in ischemic CRVO-ME. The use of anti-VEGF agents to treat this condition therefore remains experimental.</p>
<p>Gewaily D., 2009 Intravitreal steroids versus observation for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. Cochrane Reviews</p>	<p>1. Fragestellung To explore the effectiveness and safety of intravitreal steroids in the treatment of CRVO-ME.</p> <p>2. Methodik Population: any age or gender with unilateral or bilateral Central retinal vein occlusion Intervention: intravitreal steroids of any dosage/duration (with a minimum of six months follow up) Komparator: observation in the treatment of CRVO-ME for inclusion Endpunkte: (1) proportion of patients with an improvement from baseline in best-corrected visual acuity (BCVA) of greater than or equal to 15 letters (3 lines) on the Early Treatment in Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Chart at four meters, after six months of follow up and any additional follow up times.¹⁸ (2) Mean visual acuity change at six months and any additional follow-up times reported. (3) The proportion of patients with a loss of 15 or more letters (ETDRS) compared to baseline, at six months and any additional follow-up times.</p>

¹⁸ A gain of 15 letters represents a doubling of the visual angle, and whilst this binary cut-off considerably exceeds the amount of change required to have a high degree of certainty that the observed change is real, even in the presence of poor vision, it has been the standard primary outcome measure for evaluating the efficacy of treatments for retinal diseases for more than a decade (Beck 2007)

	<p>(4) complications or adverse events Suchzeitraum (Aktualität der Recherche) bis 5 November 2008 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): no relevant RCTs found.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung: no relevant RCTs found</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren There is inadequate evidence for the use of intravitreal steroids for CRVO-ME due to a paucity of RCTs and well-designed observational studies on the topic. More definitive answers may appear when the results of a new randomized controlled trial (the SCORE trial) are published. <i>Hinweise durch FB Med:</i> SCORE trial: ClinicalTrials.gov Identifier NCT00105027: The Standard Care vs. Corticosteroid for REtinal Vein Occlusion (SCORE) Study: Two Randomized Trials to Compare the Efficacy and Safety of Intravitreal Injection(s) of Triamcinolone <u>(nicht zuge-lassen in Dtl.)</u> Acetonide With Standard Care to Treat Macular Edema</p>

<p>Mitry D, Bunce C, Charteris D., 2013</p> <p>Anti-vascular endothelial growth factor for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion.</p>	<p>1. Fragestellung: efficacy and safety of intravitreal anti-VEGF agents for preserving or improving vision in the treatment of MO secondary to BRVO</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: individuals of any age or gender with unilateral or bilateral Branch retinal vein occlusion</p> <p>Intervention: intravitreal anti-VEGF agents (participants could receive rescue laser in all groups)</p> <p>Komparator: another treatment, no treatment, or placebo</p> <p>Endpunkte:</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) proportion of patients with an improvement from baseline in best-corrected visual acuity (BCVA) of greater than or equal to 15 letters (3 lines) on the Early Treatment in Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Chart at four meters, after six months of follow up and any additional follow up times.¹⁹ (2) Mean visual acuity change at six months and any additional follow-up times reported. (3) The proportion of patients with a loss of 15 or more letters (ETDRS) compared to baseline, at six months and any additional follow-up times. (4) complications or adverse events (5) Quality of life: NEIVFQ- 25 (National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25) <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche) bis August 2012</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): one RCT [multi-centre RCT (BRAVO) conducted in the USA with N=397] and one quasi-RCT [small study (n = 30) from Italy with limitations in study design of intravitreal bevacizumab (1.25 mg) over laser photocoagulation]</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung aufgrund 1 RCT (BRAVO) mit ranibizumab (n=397)</p> <ul style="list-style-type: none"> - BCVA percentage of patients gaining 15 letters or more by month six: significantly higher in both treatment groups compared to sham [55.2% (RR of 1.92 (1.41 to 2.61)) in 0.3mg ranibizumab, and 61.1% (RR of 2.12 (1.57 to 2.87)) in 0.5mg vs. 28.8% in sham group] - BCVA percentage of patients gaining 15 letters or more by month 12: significantly higher percentage compared to sham maintained during the observation period when ranibizumab was given as needed [56.0% (RR of 1.27 (1.00 to 1.63)) in 0.3mg ranibizumab, and 60.3% (RR of 1.37 (1.08 to 1.74)) in 0.5mg vs. 43.9% in sham group]. <p>After six months, the sham group could receive as required 0.5mg ranibizumab, and 93.5% of this group received a mean of 3.8 injections between month six to twelve which would serve</p>

¹⁹ A gain of 15 letters represents a doubling of the visual angle, and whilst this binary cut-off considerably exceeds the amount of change required to have a high degree of certainty that the observed change is real, even in the presence of poor vision, it has been the standard primary outcome measure for evaluating the efficacy of treatments for retinal diseases for more than a decade (Beck 2007)

	<p>to reduce the apparent differences between the groups at month 12. This cross-over design limits the ability to compare the long-term impact of ranibizumab versus a pure control group.</p> <ul style="list-style-type: none"> - BCVA mean change: Significant difference from baseline BCVA at six months in both treatment groups (0.3 mg or 0.5 mg) compared to sham(P < 0.0001). (the 0.3 mg group gained a mean 16.6 letters (95% CI 14.7 to 18.5) and the 0.5 mg group gained a mean 18.3 letters (95% CI 16.0 to 20.6), compared with 7.3 letters in the sham group (95% CI 5.1 to 9.5)). - BCVA mean change: Significant difference from baseline BCVA at 12 months in both treatment groups (0.3 mg or 0.5 mg) compared to sham(P < 0.0001). (mean gain of 16.4 (14.5 to 18.4) letters, 18.3 (15.8 to 20.9) letters and 12.1 (9.6 to 14.6) letters for the 0.3 mg, 0.5 mg and sham groups respectively). - BCVA percentage of patients losing 15 or more letters: significantly less in treatment groups at six months than in the sham group (P < 0.005 for each pairwise comparison to sham): 3.8% of 0.3 mg group, 1.5% of 0.5mg group, compared to 15.4% of sham group. - few serious adverse ocular events at six months: one patient in the sham group developed a vitreous hemorrhage and one patient in the 0.5 mg group developed iris neovascularization. Two patients in each of the ranibizumab groups developed cataract. - Quality of life: significant increase at month six the mean (95%CI) change from baseline NEIVFQ- 25 (National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25) COMPOSITE SCORE WAS 9.3 (7.2 TO 11.4), 10.4 (8.3 TO 12.4), AND 5.4 (3.6 TO 7.3) POINTS IN THE 0.3MG, 0.5MG, AND SHAMGROUPS, RESPECTIVELY (P < 0.005 FOR EACH RANIBIZUMAB GROUP VERSUS SHAM). TREATMENT WITH RANIBIZUMAB AS NEEDED FROM MONTHS SIX TO 11 MAINTAINED THE INCREASES IN THE TWO RANIBIZUMAB GROUPS (9.0 POINTS IN THE 0.3 MG GROUP, 10.2 POINTS IN THE 0.5 MG GROUP) AND RESULTED IN A MEAN INCREASE (FROM BASELINE) OF 7.4 POINTS IN THE SHAM/0.5 MG GROUP. PARTICIPANTS COULD RECEIVE RESCUE LASER: IN TOTAL AT 12 MONTHS, 81% (107/132) OF THE SHAM GROUP, 50.7% (68/134) OF THE RANIBIZUMAB 0.3 MG GROUP AND 45% (59/131) OF THE RANIBIZUMAB 0.5 MG GROUP HAD RECEIVED LASER TREATMENT, WHICH MAY HAVE AN IMPORTANT EFFECT ON THE PRIMARY OUTCOME AND MAY HAVE CONTRIBUTED TO THE DIFFERENCES. <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren The available RCT evidence suggests that repeated treatment of</p>
--	---

	<p>non-ischaemic MO secondary to BRVO with the anti-VEGF agent ranibizumab may improve clinical and visual outcomes at six and 12 months. However, the frequency of re-treatment has not yet been determined and the impact of prior or combined treatment with laser photocoagulation on the primary outcome is unclear. Results from ongoing studies should assess not only treatment efficacy but also, the number of injections needed for maintenance and longterm safety and the effect of any prior treatment.</p>
--	---

Systematische Reviews

Keine geeigneten identifiziert.

Leitlinien

<p>NICE, 2011</p> <p>Dexamethasone intravitreal implant for the treatment of macular oedema secondary to retinal vein occlusion</p>	<p>Fragestellung: Dexamethasone intravitreal implant</p>
	<p>Methodik: s. unter http://www.nice.org.uk/aboutnice/howwework/how_we_work.jsp</p>
	<p>Evidenz-Basis:</p> <p>Two identical randomised, sham-controlled, three-arm parallel-group [700-microgram dexamethasone intravitreal implant (n = 427), a 350-microgram dexamethasone implant (n = 414), or a sham implant (n = 426)] studies of dexamethasone intravitreal implant in people with macular oedema secondary to BRVO or CRVO. Both studies (GENEVA 008 and GENEVA 009) had an initial 6-month treatment period followed by a 6-month open-label extension in which all patients in both arms of the study who met the re-treatment criteria received a dexamethasone implant. The ERG considered the GENEVA trials to be of high quality.</p> <p>The results of the pooled analysis showed that for the total RVO population 21.3% of the 427 patients in the intention-to-treat population receiving dexamethasone had an improvement in BCVA from baseline of at least 15 letters at day 30 compared with 7.5% of 426 patients in the sham group. This rose to 29.3% at day 60 (compared with 11.3% in the sham group) but returned to 21.8% and 21.5% at day 90 and day 180 respectively (compared with 13.1% and 17.6% in the sham group). The differences were statistically significant at day 30 (p < 0.001), 60 (p < 0.001) and 90 (p = 0.008) but not at day 180 (p > 0.05). The results for patients who were re-treated at day 180 were presented as academic-inconfidence information and are therefore not presented here.</p> <p>Empfehlungen:</p> <p>Dexamethasone intravitreal implant is recommended as an option for the treatment of macular oedema following central retinal vein occlusion.</p> <p>Dexamethasone intravitreal implant is recommended as an option for the treatment of macular oedema following branch retinal vein occlusion when:</p> <ul style="list-style-type: none"> – treatment with laser photocoagulation has not been beneficial, <p>or</p> <ul style="list-style-type: none"> – treatment with laser photocoagulation is not considered suitable

	because of the extent of macular haemorrhage.
<p>NICE, 2013</p> <p>Ranibizumab for treating visual impairment caused by macular oedema secondary to retinal vein occlusion</p>	Fragestellung: Ranibizumab by macular oedema secondary to retinal vein occlusion
	Methodik: s. unter http://www.nice.org.uk/aboutnice/howwework/how_we_work.jsp
	<p>Evidenz-Basis:</p> <ul style="list-style-type: none"> – The main sources of evidence presented in the manufacturer's submission came from the BRAVO and CRUISE randomised controlled trials (RCTs).randomised, sham-controlled, three-arm parallel-group [700-microgram dexamethasone intravitreal implant. <p><i>Anm. FBMed:</i> s. Cochrane Reviews von Braithwaite et al und Mitry et al., in denen die beiden Studien bewertet wurden.</p> <ul style="list-style-type: none"> – The ERG considered that the concomitant use of grid laser photocoagulation from month 3 confounded the results of the BRAVO study and that definite conclusions could not be drawn about the effects of ranibizumab compared with sham injection or grid laser photocoagulation alone. The ERG noted that there was not enough evidence to conclude that grid laser photocoagulation had no effect in the ranibizumab group. It also noted that the treatment period of the BRAVO trial was not long enough to capture any benefits of grid laser photocoagulation on patient outcomes, which may last longer than 3 years. – The ERG noted that from month 6 onwards people were allowed to have ranibizumab as needed and therefore considered the data up to month 6 to be the most relevant data for determining the comparative effectiveness of ranibizumab in treating visual impairment caused by macular oedema secondary to RVO. However, the ERG noted that this period may not be long enough to determine the long-term effects of ranibizumab. <p>Empfehlungen:</p> <p>Ranibizumab is recommended as an option for treating visual impairment caused by macular oedema:</p> <ul style="list-style-type: none"> – following central retinal vein occlusion <p>or</p> <ul style="list-style-type: none"> – following branch retinal vein occlusion only if treatment with laser photocoagulation has not been beneficial, or when laser photocoagulation is not suitable because of the extent of macular haemorrhage.

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

<p>Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands zur:</p> <p>Therapie des Makulaödems beim retinalen Venenverschluss. 2010</p>	<p>keine systematisch Evidenz-basierte Leitlinie, aufgrund des deutschen Versorgungskontextes als ergänzendes Dokument mit aufgenommen</p> <p>Therapie: Zusammenfassung</p> <ul style="list-style-type: none">– Die Therapie des frischen RVV (ZVV, Hemi-ZVV und VAV) ist multimodal. Zu den Werkzeugen gehören vor allem die intravitrealen Injektionen, aber in ausgewählten Fällen auch die Lasertherapie und die Hämodilution. Mit Hilfe intravitrealer Injektionen von Bevacizumab, Ranibizumab, Dexamethason oder Triamcinolon kann die Visusprognose in relevantem Ausmaß verbessert werden. Für Bevacizumab existieren die meisten Daten aus Fallserien, ebenso zum Langzeitverlauf. Bezüglich der Wirksamkeit und der Nebenwirkungen sind die VEGF-Inhibitoren Ranibizumab oder Bevacizumab den Kortisonpräparaten überlegen. Nach der derzeitigen Studienlage stellt die intravitreale Medikamenteneingabe der VEGF-Inhibitoren Ranibizumab oder Bevacizumab zurzeit die Therapie der ersten Wahl zur Behandlung des Makulaödems nach retinalem Venenverschluss dar. Bei noch fehlender Zulassung ist daher derzeit sowohl die Behandlung nur als off-label-Therapie und Klärung der Kostenübernahme mit Patient und Krankenkasse möglich.– Der Einsatz des Dexamethason-Implantats ist besonders bei fehlendem Ansprechen auf VEGF-Inhibitoren oder bei chronisch-rezidivierendem Verlauf zu erwägen, da weniger Injektionen erforderlich sind. Wie häufig eine 22g-Injektion über die Pars plana ohne Probleme möglich ist, bleibt noch zu klären. Wegen der demnächst bestehenden Zulassung, ist es dann dem Triamcinolon vorzuziehen.
--	---

	<p style="text-align: center;">Behandlungsempfehlungen Makulödem nach retinalem Venenverschluss</p> <pre> graph TD A[ZVV und Hemi-ZVV] --> B[Internistische Risikoabklärung (v.a. Blutdruck, Blutbild, EKG)] C[VAV] --> B B --> D[Ophthalmologische Risikoabklärung (v.a. Glaukom, OHT)] D --> E[evtl. IHD, wenn Verschlussdauer < 6 Wochen und Hkt > 37%] E --> F[FAG, wenn Netzhaut ausreichend einsehbar] F --> G{Makulaödem?} G -- Ja --> H[Ranibizumab 0,5 mg in 0,05 ml intravitreal oder Bevacizumab 1,25 mg in 0,05 ml intravitreal] G -- Nein --> I{4-6 Wochen} H --> I I --> J[Kontrolle] J --> K{Makulaödem?} K -- Ja --> L[ZVV Dexamethason 700µg intravitreal >> Triamcinolon 4mg (1-8mg) intravitreal in 0,1 ml "second line"] K -- Nein --> I L --> I </pre>
<p>Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands:</p> <p>Therapeutische</p>	<p>keine systematisch Evidenz-basierte Leitlinie, aufgrund des deutschen Versorgungskontextes als ergänzendes Dokument mit aufgenommen</p> <p>GRID-Laserkoagulation</p> <ul style="list-style-type: none"> – Beim Venenastverschluss hat die Fachgesellschaft den Effekt der GRID Lasertherapie im Vergleich zur Behandlung mit VEGF-Inhibitoren bereits bei der letzten Stellungnahme als weniger effektiv eingestuft. Diese Einschätzung kann anhand von Studien zumindest für den Beobachtungszeitraum bis zu einem Jahr und die Verwendung des traditionellen grünen Lasers unterstrichen werden. Das bedeutet nicht, dass der GRID-Laser beim VAV nicht mehr angewendet werden darf, aber bekräftigt die Einstufung als „second-line“

Strategien. 2012

Therapie.

- Die GRID-Laserkoagulation beim Makulaödem nach Venenastverschluss hat innerhalb der ersten 12 Monate einen deutlich geringeren Effekt als die Therapie mit VEGF-Inhibitoren und führt auch als zusätzliche Therapie in diesem Zeitraum weder zu besseren Visusergebnissen, noch kann die Anzahl notwendiger Injektionen im Vergleich zu einer alleinigen Anti-VEGF-Therapie reduziert werden. Sie ist wegen eines Makulaödems zwar weiterhin möglich, allerdings nicht mehr zwingend anzuwenden.

Intravitrealen Steroid Therapie (Dexamethason Implantat oder Triamcinolon)

- *Nachteile der intravitrealen Steroidtherapie* sind vor allem die Kataraktentwicklung und Augeninnendrucksteigerung. Der Einsatz von intravitrealen Steroiden sollte in folgenden Situationen zurückhaltend gestellt werden: junge Patienten, Aphakie, Pseudophakie mit Vorderkammerlinse, bekannte Steroidresponse, fortgeschrittenes Glaukom, klare Linse. Es gibt keine belastbaren Daten zum Mindestabstand zweier Implantationen/ Injektionen, die Indikation für eine erneute intravitreale Steroidtherapie innerhalb von 4 Monaten sollte aufgrund der möglichen Nebenwirkungen zurückhaltend gestellt werden.

Zusätzlich zur Nachkontrolle ca. 2-5 Tage nach jeder Injektion (u.a. zum Endophthalmitisausschluss) sollte bei beiden Substanzen wegen des möglichen Steroidglaukoms eine weitere Kontrolle ca. 2 und ca. 6 Wochen später erfolgen.

Behandlungsstrategie

Weiterhin gilt die Therapie mit VEGF-Inhibitoren Ranibizumab oder Bevacizumab als eine erfolgreiche Therapie mit guten Ergebnissen und relativ wenigen Nebenwirkungen. Im Gegensatz zur letzten Stellungnahme wird mittlerweile die initiale Behandlung mit einer Serie von drei Injektionen in jeweils monatlichen Abständen empfohlen. Ranibizumab ist für diese Therapie zugelassen. Danach ist für die Entscheidung zu einer erneuten Injektion die Sehschärfe alleine nicht ausreichend. Es muss zusätzlich sowohl eine Funduskopie in Mydriasis, als auch eine SD-OCT Untersuchung erfolgen. Der Behandlungserfolg wird bei der Kontrolle 4 Wochen nach Abschluss der initialen Injektionsserie beurteilt. Bei der Mehrzahl der Patienten muss die Therapie mit VEGF-Inhibitoren nach der initialen Dreierserie fortgesetzt oder nach einem inaktiven Intervall aufgrund eines Rezidivs des Makulaödems wieder aufgenommen werden. Beim Einsatz von VEGF-Inhibitoren waren in den Zulassungsstudien im ersten Jahr der Behandlung im Mittel zwischen 8-10 Injektionen erforderlich. Ein vergleichbarer Anteil der Patienten muss auch nach einer Implantation/ Injektion von Dexamethason/ Triamcinolon wiederbehandelt werden.

Tab. 1 Therapieinduzierte okuläre Nebenwirkungen während der Studiendauer					
Wirkstoff	Studie/n	Anzahl Injektionen	Katarakt	Erhöhter Augeninnendruck	Endophthalmitis
Triamcinolon 12 Monate, n= 682	SCORE [35, 56, 57, 62]	2–2,2	26-33% sehr häufig	35–41% sehr häufig	0,1% gelegentlich
Dexamethason 12 Monate, n= 1131	GENEVA [24, 25]	2	30% sehr häufig	33% sehr häufig	0%
Bevacizumab 6 Monate, n= 60	[21]	4 (6 Monate)	0%	0%	0%
Ranibizumab 12 Monaten, n= 705	CRUISE, BRAVO [5, 6, 9, 11]	8,4–9,1	4–7% häufig	2–4% häufig	0,2% gelegentlich
VEGF-Trap Eye, 6 Monate, n= 189	COPERNICUS [4]	6 (6 Monate)	0%	0%	0,9% gelegentlich

Vergleichsstudien

- Bevacizumab versus GRID
In kleineren retrospektiven Analysen mit bis zu 44 Patienten wurde sowohl der Effekt einer kombinierten Therapie des klassischen GRID Lasers und Bevacizumab beim VAV getestet. Auch nach einem Jahr war der Effekt des GRID Lasers der Wirkung des Bevacizumab deutlich unterlegen.
- Bevacizumab versus Triamcinolon
Bei den bisher publizierten Vergleichsstudien zum therapeutischen Effekt von Bevacizumab oder Triamcinolon, wurden 366 VAV Patienten und 150 ZVV Patienten in retrospektiven als auch prospektiven Analysen verglichen. Obwohl Vergleichsstudien mit großen Fallzahlen zwischen Bevacizumab und Triamcinolon nicht verfügbar sind, kann alleine anhand des Nebenwirkungsspektrums der vorhandenen Literatur bei ähnlicher Wirkung eine klare First-line-Empfehlung von Bevacizumab gegenüber Triamcinolon ausgesprochen werden.
- Ergebnisse von Vergleichsstudien zwischen Bevacizumab und Dexamethason existieren bisher nicht.
- 2011 wurden head-to-head-Studien initiiert, in denen die Effektivität und die Nebenwirkungen von Ranibizumab und Dexamethason direkt verglichen werden.
- Im September 2011 wurde eine Studie begonnen, die den Effekt von Bevacizumab und Ranibizumab vergleicht (<http://clinicaltrials.gov>; NCT01428388), Ergebnisse werden 2014 erwartet.

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library am 25.09.2013

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor: [Macular Edema] explode all trees	400
#2	MeSH descriptor: [Retinal Vein Occlusion] explode all trees	135
#3	(macular or retinal) and (edema or oedema):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	923
#4	macular dystroph*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	13
#5	irvine gass syndrome*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6
#6	retinal and (vein or venous) and (occlusion* or thrombos*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	249
#7	#1 or #3 or #4 or #5	935
#8	#2 or #6	249
#9	#7 and #8 from 2008 to 2013	59

Cochrane Reviews [3] | [Other Reviews \[1\]](#) | [Clinical Trials \[49\]](#) | [Technology Assessments \[5\]](#)

3 Cochrane Reviews, 1 Other Reviews, 5 Technology Assessments in Datenbank aufgenommen.

MEDLINE (PubMed) am 25.09.2013

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	macular edema[MeSH Terms]	3871
#2	retinal vein occlusion[MeSH Terms]	2718
#3	((macular[Title/Abstract] OR retinal[Title/Abstract])) AND ((edema[Title/Abstract] OR oedema[Title/Abstract])	7887
#4	(macular[Title/Abstract] AND dystroph*[Title/Abstract]	1607
#5	((irvine[Title/Abstract] AND gass[Title/Abstract] AND syndrome*[Title/Abstract]	70
#6	((retinal[Title/Abstract] AND ((vein[Title/Abstract] OR venous[Title/Abstract])) AND ((occlusion*[Title/Abstract] OR thrombos*[Title/Abstract])	3831
#7	((#1) OR #3) OR #4) OR #5	10160
#8	(#2) OR #6	4342
#9	(#7) AND #8	1180
#10	(#9) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])	41
#11	(((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR PubMed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND	156315

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
	(search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])) OR ((((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract] AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract])))	
#12	(#9) AND #11	18
#13	(#10) OR #12	43
#14	(#13) AND ("2008/09/01"[PDAT] : "2013/09/25"[PDAT])	36

MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 25.09.2013

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	macular edema[MeSH Terms]	3871
#2	(macular[Title/Abstract] AND ((edema[Title/Abstract] OR oedema[Title/Abstract]))	6643
#3	((Irvine[Title/Abstract] AND Gass[Title/Abstract] AND syndrome*[Title/Abstract])	70
#4	((cystoid[Title/Abstract] AND macular[Title/Abstract] AND dystroph*[Title/Abstract])	51
#5	((central[Title/Abstract] AND retinal[Title/Abstract] AND ((edema[Title/Abstract] OR oedema[Title/Abstract]))	1275
#6	macular degeneration[MeSH Terms]	14660
#7	(macular[Title/Abstract] AND degeneration*[Title/Abstract])	11826
#8	maculopath*[Title/Abstract]	2800
#9	diabetic retinopathy[MeSH Terms]	17755
#10	(diabetic[Title/Abstract] AND retinopath*[Title/Abstract])	17046
#11	(((((((((#1) OR #2) OR #3) OR #4) OR #5) OR #6) OR #7) OR #8) OR #9) OR #10	43614
#12	(#11) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp])	51
#13	(#11) AND guideline*[Title]	80
#14	(#12) OR #13	110
#15	(#14) AND ("2008/09/01"[PDAT] : "2013/09/25"[PDAT])	33

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, DAHTA, GIN, leitlinien.de (ÄZQ), NGC und Trip sowie auf den Internetseiten des NICE und NIHR-HSC per Handsuche nach aktuellen Publikationen mit den Suchbegriffen Makularödem, macular oedema in verschiedenen Variationen gesucht.

Nach Dublettenkontrolle ergab die Recherche insgesamt **91** Quellen.

Literatur

Braithwaite T, Nanji AA, Greenberg PB. Anti-vascular endothelial growth factor for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010; (10): CD007325.

Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft. Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zur Therapie des Makulaödems beim retinalen Venenverschluss. Ophthalmologie 2010; 107 (6): 583-95.

Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft. Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zur Therapie des Makulaödems beim retinalen Venenverschluss: Therapeutische Strategien. Ophthalmologie 2012; 109 (8): 818-31.

Gewaily D, Greenberg PB. Intravitreal steroids versus observation for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009; (1): CD007324.

Mitry D, Bunce C, Charteris D. Anti-vascular endothelial growth factor for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013; (1): CD009510.

National Institute for Health and Care Excellence. Dexamethasone intravitreal implant for the treatment of macular oedema secondary to retinal vein occlusion, TA229. London: NICE, 2011 .

National Institute for Health and Care Excellence. Ranibizumab for treating visual impairment caused by macular oedema secondary to retinal vein occlusion, TA283. London: NICE, 2013 .