



**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 6. Juni 2013

**Inhalt**

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage .....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3. Bürokratiekosten .....	7
4. Verfahrensablauf .....	7
5. Beschluss .....	10
6. Anhang .....	14
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	14
<b>B. Bewertungsverfahren .....</b>	<b>17</b>
7. Bewertungsgrundlagen .....	17
8. Bewertungsentscheidung .....	17
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>18</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	18
2. Ablauf der mündlichen Anhörung .....	21
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	22
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung .....	22
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens .....	22
5.1 Stellungnahme der Bayer Vital GmbH .....	22
5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft .....	164
5.3 Stellungnahme des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands e.V. ....	175
5.4 Stellungnahme des Deutschen Blinden - und Sehbehindertenverbands e.V. ....	179
5.5 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH .....	188
5.6 Stellungnahme der Universitätsaugenklinik Tübingen .....	200

5.7	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. ....	207
<b>D.</b>	<b>Anlagen</b> .....	<b>216</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	216
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	243

## **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**

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Aflibercept ist der 15. Dezember 2012. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 VerfO am 17. Dezember 2012 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. März 2013 auf den Internetseiten des G-BA ([Hyperlink Website G-BA](#)) 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 Abs. 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) 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:

Behandlung von Erwachsenen mit neovaskulärer (feuchter) altersbedingter Makuladegeneration.

Weitere für die Behandlung von Erwachsenen mit neovaskulärer (feuchter) altersbedingter Makuladegeneration zugelassene Wirkstoffe:

Ranibizumab, Pegaptanib, Verteporfin

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 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Aflibercept zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersbedingten Makuladegeneration ist Ranibizumab.

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

- zu 1. Pegaptanib, Verteporfin, Ranibizumab sind im Anwendungsgebiet zugelassene Wirkstoffe
- zu 2. Photodynamische Therapie (PDT), Photokoagulation mittels Laser
- zu 3. Protonentherapie bei altersabhängiger Makuladegeneration (Beschluss vom 17. September 2009), photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin bei altersabhängiger feuchter Makuladegeneration mit subfoveolärer klassischer chorioidaler Neovaskularisation (Beschluss vom 21. Februar 2006)
- zu 4. Die systematische Literaturrecherche ergab, dass für die unter 1. genannten Wirkstoffe Evidenz für die Auswahl von Ranibizumab vorliegt (siehe Zusammenfassende Dokumentation, D. Anlagen- 2) Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie)
- zu 5. Nicht angezeigt

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

#### Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Aflibercept wie folgt bewertet:

Der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht belegt.

Begründung:

Der G-BA stellt fest, dass der pharmazeutische Unternehmer in dem von ihm eingereichten Dossier zur Nutzenbewertung von Aflibercept nicht in einer den gesetzlichen und untergesetzlichen Anforderungen entsprechenden Weise dargelegt und nachgewiesen hat, dass Aflibercept einen Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie aufweist.

Gemäß § 5 Absatz 4 AM-NutzenV ist im Dossier unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise vom pharmazeutischen Unternehmer darzulegen, mit welcher Wahrscheinlichkeit und in welchem Ausmaß ein Zusatznutzen vorliegt. Die Methodik, nach der der Zusatznutzen darzulegen und nachzuweisen ist, bestimmt sich nach den Standards der evidenzbasierten Medizin und der Gesundheitsökonomie (vgl. § 7 Abs. 2 Satz 5 AM-NutzenV). Ausgehend hiervon hat der G-BA in Anlage II Modul 4 zum 5. Kapitel VerfO die Anforderungen an eine den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin entsprechende Bewertung des Nutzens eines Arzneimittels, insbesondere unter dem Gesichtspunkt des Nachweises des Zusatznutzens eines Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, festgelegt. Dementsprechend bestimmt 5. Kap. § 9 Abs. 2 VerfO, dass die Daten zu den verpflichtenden Angaben im Dossier, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, entsprechend der in den Modulen 1 bis 5 und damit auch der in Modul 4 festgelegten Anforderungen aufzubereiten und einzureichen sind.

Der pharmazeutische Unternehmer schließt sich der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA an, jedoch legt er keine Daten entsprechend des zugelassenen Behandlungsschemas vor.

Im Dossier sind keine direkt vergleichenden Studien mit Aflibercept versus der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Zulassung eingeschlossen. In den im Dossier dargestellten RCTs (VIEW 1 und VIEW 2) wurde Ranibizumab nicht gemäß aktuellem Zulassungsstatus eingesetzt, sondern monatlich, unabhängig davon, ob der Visus bei 3 aufeinander-

derfolgenden monatlichen Kontrollen stabil war und laut Zulassung die Medikation ausgesetzt werden muss.

Auch die im Dossier vorgelegte sog. „beste verfügbare Evidenz“ ist nicht zur Beantwortung der Fragestellung geeignet, denn der vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte „deskriptive indirekte Vergleich“ erfüllt nicht die Anforderungen an einen adjustierten indirekten Vergleich. So werden Studienarme verschiedener Studien nicht zueinander in Beziehung gesetzt. Der pharmazeutische Unternehmer nimmt stattdessen eine Nutzen-Schaden-Abwägung vor, die nicht endpunktbezogen ist. Die Bewertung patientenrelevanter Endpunkte ist aber notwendig, um eine Abwägung von positiven und negativen Effekten vornehmen zu können. Weiterhin ist unklar, was mit einem „20% besseren Nutzen-Schaden-Profil“ genau gemeint ist und welche Relevanz dieses Ergebnis für Patienten hat, die mit Aflibercept oder Ranibizumab behandelt werden. Der vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte „deskriptive indirekte Vergleich“ ist für die Bewertung des Zusatznutzens daher nicht verwendbar.

Die mit dem Dossier vorgelegten Unterlagen sind somit zum Beleg des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht hinreichend.

Dies hat zur Folge, dass der Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.

## 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 Smith et al.<sup>1</sup> dem Beschluss zugrunde, die Zahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation beträgt somit ca. 305 000.

## 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<sup>®</sup> (Wirkstoff: Aflibercept) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. Mai 2013):

[Hyperlink Fachinformation Aflibercept \(Eylea\)](#)

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

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

Die applizierenden Ärzte haben die entsprechend des EPAR geforderten und vom pharmazeutischen Unternehmer zur Verfügung zu stellenden Informationen zu berücksichtigen.

[\(Hyperlink auf EPAR Aflibercept \(Eylea\) S. 78\)](#)

## 2.4 Therapiekosten

---

<sup>1</sup> Smith W, Assink J, Klein R, Mitchell P, Klaver CC, Klein BE et al. Risk factors for age-related macular degeneration: pooled findings from three continents. *Ophthalmology* 2001; 108(4): 697-704.

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 01. Mai 2013).

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: Für das erste Jahr der Therapie wird nach der Fachinformation die Behandlung mit Aflibercept mit drei Injektionen im monatlichen Abstand initiiert, gefolgt von einer Injektion alle zwei Monate, somit 7 Injektionen im ersten Behandlungsjahr. Nach den ersten 12 Monaten der Behandlung kann das Injektionsintervall basierend auf dem funktionellen und morphologischen Verlauf verlängert werden. Somit sind von 1 bis zu 6 Injektionen in den Folgejahren erforderlich.

Ranibizumab: Nach der Fachinformation von Ranibizumab erfolgt eine monatliche Behandlung, bis der Visus bei drei aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil bleibt. Somit sind 3 bis 12 Injektionen im ersten Behandlungsjahr erforderlich. Nach Erreichen eines stabilen Visus sollte der Visus des Patienten monatlich kontrolliert werden, die Behandlung wird dann wieder aufgenommen, wenn bei der Kontrolle ein Verlust der Sehschärfe infolge einer feuchten AMD festgestellt wird. Somit sind in Folgejahren von 0 bis zu 12 Injektionen erforderlich.

#### Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

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.

Die Kontrollen des Visus sind in der fachärztlichen Grundpauschale enthalten.

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 die im Beschluss enthaltenen Regelungen entstehen keine Informationspflichten für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo. Daher entstehen auch keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 21. Dezember 2011, eingegangen am 22. Dezember 2011, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. Februar 2012 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 15. Februar 2012 statt.

Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 Satz 2 Verfo des Wirkstoffs Aflibercept war der 15. Dezember 2012. Der pharmazeutische Unternehmer hat am 17. Dezember 2012 ein Dossier eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 17. Dezember 2012 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 13. März 2013 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. März 2013 auf der Internetseite des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. April 2013.

Die mündliche Anhörung fand am 23. April 2013 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 28. Mai 2013 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. Juni 2013 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	6. Februar 2012	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	26. Februar 2013	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	16. April 2013	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	23. April 2013	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	30. April 2013 14. Mai 2013 21. Mai 2013	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. Mai 2013	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	6. Juni 2013	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL



Berlin, den 6. Juni 2013

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**

Vom 06. Juni 2013

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 6. Juni 2013 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 18. April 2013 (BAnz AT 13.06.2013 B2), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Aflibercept wie folgt ergänzt:

## **Aflibercept**

Beschluss vom: 6. Juni 2013

In Kraft getreten am: 6. Juni 2013

BAnz AT 27.06.2013 B3

### **Zugelassenes Anwendungsgebiet**

Eylea<sup>®</sup> ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit neovaskulärer (feuchter) altersbedingter Makuladegeneration.

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

##### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Ranibizumab

##### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber 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. 305 000 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<sup>®</sup> (Wirkstoff: Aflibercept) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. Mai 2013):

[Hyperlink Fachinformation Aflibercept \(Eylea<sup>®</sup>\)](#)

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

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

Die applizierenden Ärzte haben die entsprechend des EPAR ([Hyperlink EPAR Aflibercept \(Eylea<sup>®</sup>\)](#) S. 78) geforderten und vom pharmazeutischen Unternehmer zur Verfügung zu stellenden Informationen zu berücksichtigen.

#### 4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus <sup>1</sup>	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungen pro Patient pro Jahr
Aflibercept Erstes Jahr	3 Injektionen im Monatsabstand, danach alle 2 Monate	7	1	7
Aflibercept Folgejahre	Injektionsabstand kann aufgrund des Verlaufs verlängert werden	1 - 6	1	1 - 6
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 - 12	1	0 - 12

<sup>1</sup>Angaben auf Grund der Fachinformationen

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (mg)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Packungen)
Aflibercept	4 mg	4 mg	Erstes Jahr 7 Folgejahre 1 - 6
Ranibizumab	2,3 mg	2,3 mg	Erstes Jahr 3 - 12 Folgejahre 0 - 12

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Aflibercept	1 136,03 €	1 074,74 € [2,05 € <sup>2</sup> ; 59,24 € <sup>3</sup> ]
Ranibizumab	1 262,77 €	1 102,28 € [2,05 € <sup>2</sup> ; 158,44 € <sup>3</sup> ]

<sup>2</sup>Rabatt nach § 130 SGB V

<sup>3</sup>Rabatt nach § 130a SGB V

Stand Lauer-Tabax: 1. Mai 2013

**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, Kontrolluntersuchungen	Nicht quantifizierbar <sup>4, 5, 6</sup>	Erstes Jahr 7 Folgejahre 1 - 6	Nicht quantifizierbar <sup>4</sup>
Ranibizumab	Intravitreale Injektion	Nicht quantifizierbar <sup>4, 6</sup>	Erstes Jahr 3 - 12 Folgejahre 0 - 12	Nicht quantifizierbar <sup>4</sup>

<sup>4</sup> EBM-Ziffer liegt nicht vor

<sup>5</sup> 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 nicht zu quantifizieren, da ebenfalls nicht im EBM abgebildet.

<sup>6</sup> Visuskontrollen sind in der Grundpauschale enthalten

**Jahrestherapiekosten:**

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient <sup>7</sup>
Aflibercept	Erstes Jahr 7 523,18 € Folgejahre 1 074,74 € - 6 448,44 €
Ranibizumab	Erstes Jahr 3 306,84 € - 13 227,36 € Folgejahre 0 € - 13 227,36 €

<sup>7</sup> Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen nicht quantifizierbar

- II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 6. Juni 2013 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 6. Juni 2013

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**

**Vom 6. Juni 2013**

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 6. Juni 2013 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 18. April 2013 (BANz AT 13.06.2013 B2), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Aflibercept wie folgt ergänzt:

**Aflibercept**

Zugelassenes Anwendungsgebiet

Eylea® ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit neovaskulärer (feuchter) altersbedingter Makuladegeneration.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ranibizumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber 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. 305 000 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: 15. Mai 2013):

Hyperlink Fachinformation Aflibercept (Eylea®)

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

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

Die applizierenden Ärzte haben die entsprechend des EPAR (Hyperlink EPAR Aflibercept (Eylea®) S. 78) geforderten und vom pharmazeutischen Unternehmer zur Verfügung zu stellenden Informationen zu berücksichtigen.

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus <sup>1</sup>	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungen pro Patient pro Jahr
Aflibercept Erstes Jahr	3 Injektionen im Monatsabstand, danach alle 2 Monate	7	1	7
Aflibercept Folgejahre	Injektionsabstand kann aufgrund des Verlaufs verlängert werden	1 – 6	1	1 – 6
Ranibizumab Erstes Jahr	Monatliche Injektionen, bis Visus bei 3 Kontrollen konstant. Weiterbehandlung bei Visusverlust.	3 – 12	1	3 – 12

<sup>1</sup> Angaben auf Grund der Fachinformationen



Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus <sup>1</sup>	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungen pro Patient pro Jahr
Ranibizumab Folgejahre	Weiterbehandlung bei Visusverlust	0 – 12	1	0 – 12

## Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (mg)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Packungen)
Aflibercept	4 mg	4 mg	Erstes Jahr 7 Folgejahre 1 – 6
Ranibizumab	2,3 mg	2,3 mg	Erstes Jahr 3 – 12 Folgejahre 0 – 12

## Kosten:

## Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Aflibercept	1 136,03 €	1 074,74 € [2,05 € <sup>2</sup> ; 59,24 € <sup>3</sup> ]
Ranibizumab	1 262,77 €	1 102,28 € [2,05 € <sup>2</sup> ; 158,44 € <sup>3</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2013

## 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, Kontrolluntersuchungen	Nicht quantifizierbar <sup>4, 5, 6</sup>	Erstes Jahr 7 Folgejahre 1 – 6	Nicht quantifizierbar <sup>4</sup>
Ranibizumab	Intravitreale Injektion	Nicht quantifizierbar <sup>4, 6</sup>	Erstes Jahr 3 – 12 Folgejahre 0 – 12	Nicht quantifizierbar <sup>4</sup>

## Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient <sup>7</sup>
Aflibercept	Erstes Jahr 7 523,18 € Folgejahre 1 074,74 € – 6 448,44 €
Ranibizumab	Erstes Jahr 3 306,84 € – 13 227,36 € Folgejahre 0 € – 13 227,36 €

## II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 6. Juni 2013 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 6. Juni 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende  
Hecken

<sup>2</sup> Rabatt nach § 130 SGB V<sup>3</sup> Rabatt nach § 130a SGB V<sup>4</sup> EBM-Ziffer liegt nicht vor<sup>5</sup> 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 nicht zu quantifizieren, da ebenfalls nicht im EBM abgebildet.<sup>6</sup> Visuskontrollen sind in der Grundpauschale enthalten<sup>7</sup> Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen nicht quantifizierbar



## **B. Bewertungsverfahren**

### **7. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 17. Dezember 2012 ein Dossier zum Wirkstoff Aflibercept eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. März 2013 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **8. Bewertungsentscheidung**

#### **8.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

#### **8.2 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:

##### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

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

##### **8.2.1 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"*

##### **8.2.2 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"*

##### **8.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

##### **8.2.4 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 \(§ 35a SGB V\)](#) /
- [Aflibercept \(altersabhängige Makuladegeneration\)](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Aflibercept (altersabhängige Makuladegeneration)

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Aflibercept
- **Handelsname:** Eylea®
- **Therapeutisches Gebiet:** neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bayer Vital GmbH

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.12.2012
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.03.2013
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.04.2013
- **Beschlussfassung:** Anfang Juni 2013

### Bemerkungen

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 2012-12-15-D-052)

- [Modul 1 \(591,2 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-190/2012-12-12_Modul1_Aflibercept.pdf)
- [Modul 2 \(651,4 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-191/2012-12-12_Modul2_Aflibercept.pdf)
- [Modul 3 \(7,0 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-192/2012-12-12_Modul3_Aflibercept.pdf)
- [Modul 4 \(7,1 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-193/2012-12-12_Modul4_Aflibercept.pdf)
- [Unterlage gemäß 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO \(2,5 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-194/Aflibercept_Unterlage%20gem%C3%A4%C3%9F%205.%20Kapitel%20C2%A7%2017%20Abs.%201%20VerfO.pdf)

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(95,3 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/91-1033-50/Informationen%20zur%20ZVT_Aflibercept.pdf)

<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/50/>

15.03.2013

#### Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Aflibercept (Eylea®)

Eylea® wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD)

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ranibizumab

Stand der Information: Januar 2012

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft (5. Kap. § 6 VerfO), in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht.

#### Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.03.2013 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(389,7 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-195/Aflibercept%28Eylea%29_Nutzenbewertung_IQWiG-35a.pdf)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-195/Aflibercept%28Eylea%29\\_Nutzenbewertung\\_IQWiG-35a.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-195/Aflibercept%28Eylea%29_Nutzenbewertung_IQWiG-35a.pdf))

#### Stellungnahmeverfahren

##### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.04.2013
- Mündliche Anhörung: 23.04.2013

##### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto: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 - 2012-12-15-D-052*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III Word \(155,0 kB, Word\)](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2999/Anlage%20II.doc)  
(<http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2999/Anlage%20II.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 **05.04.2013** elektronisch an den G-BA ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Aflibercept - 2012-12-15-D-052* 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. Andere Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt.

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 23.04.2013 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum **16.04.2013** unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto: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: Anfang Juni 2013). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung am 23.04.2013 um 11:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Stand: 16.04.2013

### Ablauf

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

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

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Bayer Vital GmbH	05.04.2013
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	05.04.2013
Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.	28.03.2013
Deutscher Blinden - und Sehbehindertenverband e.V.	05.04.2013
Novartis Pharma GmbH	05.04.2013
Universitätsaugenklinik Tübingen	02.04.2013
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	05.04.2013

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Bayer Vital GmbH	Hr. Lipinski Hr. Dr. Bussfeld Hr. Dr. Hasanbasic Hr. Dr. Zeitz
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	Hr. Prof. Dr. Mühlbauer Hr. Dr. Paulides
Novartis Pharma GmbH	Hr. Dr. Rose Hr. Dr. Wasmuth
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	Hr. Dr. Frick Hr. Dr. Dintsios

### 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

#### 5.1 Stellungnahme der Bayer Vital GmbH

Datum	5. April 2013
Stellungnahme zu	Aflibercept – Eylea®
Stellungnahme von	Bayer Vital GmbH

- 1 Therapeutischer Bedarf
- 1 Vorbemerkung

- 1.2 Ineffektivität visusbasierter Behandlungsstrategien
- 1.3 Visusabfall als unabdingbares Element der Anwendung von Ranibizumab
- 1.4 Vermeidung des Visusabfalls durch nicht zulassungskonforme Anwendung von Ranibizumab
- 1.5 Therapeutischer Bedarf in der Versorgungswirklichkeit
- 1.6 Zusatznutzen von Aflibercept
- 1.7 Zusammenfassung
- 2 Bewertung von Aflibercept auf Basis der bestehenden Zulassung
  - 2.1 Vorbemerkung
  - 2.2 Anzahl der Injektionen im ersten Jahr
  - 2.3 Anzahl der Injektionen nach dem ersten Jahr
  - 2.4 Zusammenfassung
- 3 Bewertung von Ranibizumab auf Basis der „best verfügbaren Evidenz“
  - 3.1 Vorbemerkung
  - 3.2 Methodische Bewertung
  - 3.3 Wahl des richtigen Komparatorarms
  - 3.4 Formale Bewertung
  - 3.5 Konsequenzen für die Nutzenbewertung von Ranibizumab
  - 3.6 Evidenz zum Endophthalmitisrisiko
  - 3.7 Zusammenfassung
- 4 Anspruch der Versicherten auf Aflibercept ab Markteinführung
  - 4.1 Vorbemerkung
  - 4.2 Ablehnung trotz gesicherter Diagnose
  - 4.3 Verzögerung der Erstattungsentscheidung
  - 4.4 Ablehnung des zugelassenen Anwendungsschemas
  - 4.5 Diskriminierung durch finanzielle Anreize
  - 4.6 Zusammenfassung
- 5 Anwendung bei vorbehandelten Patienten
  - 5.1 Vorbemerkung
  - 5.2 Aflibercept unterscheidet sich pharmakologisch von anderen VEGF-Hemmern
  - 5.3 Aflibercept wirkt auch bei suboptimalen Verläufen unter anderen VEGF-Hemmern
  - 5.4 Zusammenfassung

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<b>1. Therapeutischer Bedarf</b>	
<p><b>1.1. Vorbemerkung</b></p> <p>Die für alle Beteiligten wichtigste und für die Patienten ermutigendste Aussage findet sich auf Seite 21 der Dossierbewertung des IQWiG (1): „Der therapeutische Bedarf liegt laut Angabe des pU in der <u>Stabilisierung der Sehfähigkeit (Visusstabilisierung) nach einer initialen Sehverbesserung</u>. Die Angaben des pU zum therapeutischen Bedarf sind in ihrer Darstellung nachvollziehbar und plausibel.“</p> <p>Aflibercept und Ranibizumab haben mit ihren Zulassungsstudien belegt, dass dieses Ziel mit den in den Zulassungsstudien untersuchten fixen Anwendungsschemata erreichbar ist (2-4). Die von der EMA zugelassene Anwendung basiert für Aflibercept auf dem in den Zulassungsstudien untersuchten Anwendungsschema (siehe dazu auch Abschnitt 2.1).</p> <p>Es besteht inzwischen Konsens, dass es sich bei der altersabhängigen Makuladegeneration um eine chronische Erkrankung handelt. Zuletzt im Februar 2013 beschrieb der Vorsitzende des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands, Prof. Bertram, die sich daraus ergebenden Konsequenzen wie folgt: „In den ersten Veröffentlichungen zur Therapie der feuchten AMD – das war 2006 – wurde von Heilung und Erfolg gesprochen. Das hat bei den Patienten viel zu hohe Erwartungen geweckt. Es wurde damals nicht deutlich gemacht, dass die AMD eine chro-</p>	<p>Die Position des G-BA zu den in der Vorbemerkung adressierten Sachverhalten sind bei den weiteren Gliederungsabschnitten (1.2 bis 1.7) der Stellungnahme der Bayer Vital GmbH dargestellt.</p>



Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nische Krankheit ist und daher fortlaufend kontrolliert und bei vielen Betroffenen immer wieder therapiert werden muss. Leider endet die AMD nicht mit einer Behandlung nach ein paar Monaten oder einem Jahr, sondern sie kann immer wieder neu aufflackern. Das müssen wir den Betroffenen klar vermitteln.“</p> <p>(5)</p> <p><u>Fazit:</u> Mit den in den Zulassungsstudien untersuchten Anwendungsschemata ist sowohl für Aflibercept als auch für Ranibizumab belegt worden, dass eine dauerhafte Stabilisierung der Sehfähigkeit (Visusstabilisierung) nach einer initialen Sehverbesserung für die Patienten erreichbar ist.</p> <p>BAYER hält die vom IQWiG vorgenommene Definition des therapeutischen Bedarfs für eine zielführende Konkretisierung. Im Folgenden soll darauf basierend dargestellt werden, dass Ranibizumab das Ziel der dauerhaften Visusstabilisierung nach initialer Visusverbesserung mit dem zugelassenen Anwendungsschema nicht erreicht. Dies wird von BAYER belegt durch</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- das Gutachten der EMA, das feststellt, dass unter Ranibizumab im zugelassenen Anwendungsschema nach initialem Visusgewinn keine Visusstabilisierung sondern nur eine Verlangsamung des Visusverlusts erwartet wird (siehe Abschnitt 1.3), und</li><li>- eine von BAYER entsprechend den formalen Anforderungen des G-BA durchgeführte bibliographische Recherche, in der keine Studie oder Fallserie mit Ranibizumab im zugelassenen Anwendungsschema identifi-</li></ul>	

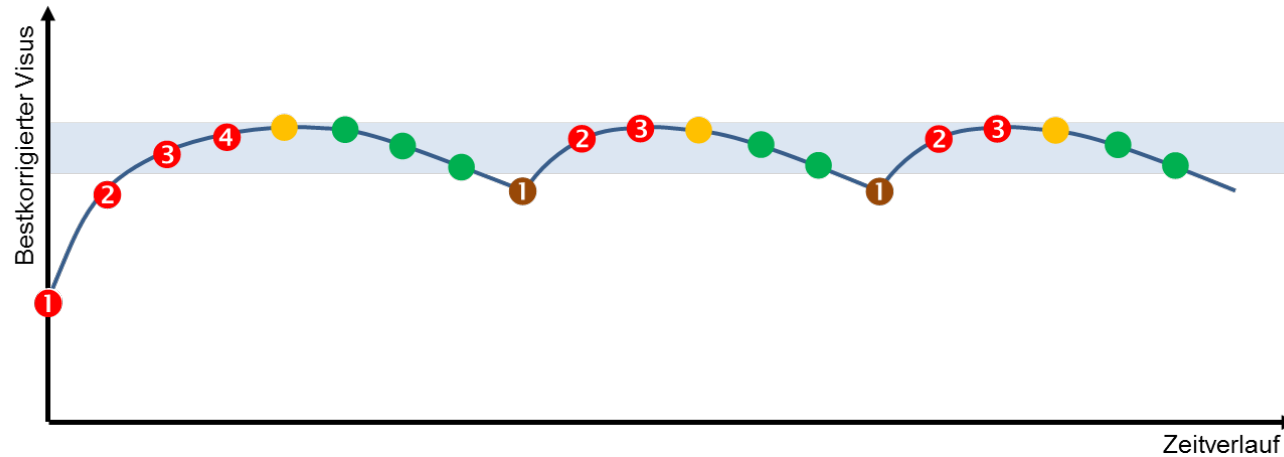
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ziert werden konnte und damit auch kein Hinweis oder Anhaltspunkt vorliegt, dass das therapeutische Ziel der Visusstabilisierung mit Ranibizumab im zugelassenen Anwendungsschema erreichbar ist (siehe Abschnitt 3.2).</p> <p>Für Aflibercept ist das Erreichen des therapeutischen Ziels hingegen mit den Zulassungsstudien nachgewiesen. Auf Basis dieser Konkretisierung ist es damit sogar möglich, dass BAYER jetzt die Anerkennung eines mindestens beträchtlichen Zusatznutzens beantragt.</p>	
<p><b>1.2. Ineffektivität visusbasierter Behandlungsstrategien</b></p> <p>Anders als in den Zulassungsstudien untersucht, wurde Ranibizumab von der EMA in einem visusbasierten bedarfsorientierten Anwendungsschema zugelassen (6). Visusbasierte Wiederbehandlungsstrategien haben jedoch den Nachteil, dass sie gegenüber morphologischen Kriterien in der Beurteilung einer erneuten Aktivität weniger sensitiv sind und daher nicht als zielführende Wiederbehandlungskriterien anzusehen sind (7). Die Patientenselbsthilfe fasste die Situation in 2011 unter dem Titel „Der ‚Deutsche Weg‘ führt zum Sehverlust“ zusammen: „Die ophthalmologischen Fachgesellschaften haben ihre Empfehlung zur Wiederbehandlung der feuchten Form der AMD aktualisiert. Sie empfehlen eine erneute Behandlung dann, wenn der Augenarzt auf Grund von morphologischen Kriterien eine neue Krankheitsaktivität diagnostizieren kann und <u>nicht erst dann, wenn sich das Sehvermögen erneut verschlechtert hat.</u>“(8)</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer schließt sich der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA an, jedoch legt er keine Daten entsprechend des zugelassenen Behandlungsschemas vor.</p> <p>Im Dossier sind keine direkt vergleichenden Studien mit Aflibercept versus der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Zulassung eingeschlossen. In den im Dossier dargestellten RCTs (VIEW 1 und VIEW 2) wurde Ranibizumab nicht gemäß aktuellem Zulassungsstatus eingesetzt, sondern monatlich, unabhängig davon, ob der Visus bei 3 aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil war und laut Zulassung die Medikation ausgesetzt werden muss.</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Nachweis, dass ein OCT-basiertes bedarfsorientiertes Anwendungsschema die Wirksamkeitsergebnisse der in den Zulassungsstudien untersuchten fixen Anwendungen reproduzieren kann, ist allerdings bis heute nicht gelungen. Auch die dazu viel zitierte CATT-Studie hat diesen Nachweis nicht erbracht, sondern nach zwei Jahren eine Unterlegenheit des OCT-basierten bedarfsorientierten Behandlungsarmes gegenüber dem fix monatlichen (9) gezeigt. Auch die deutschen ophthalmologischen Fachgesellschaften bestätigen dieses Ergebnis: „[Es] zeigte sich bei der CATT-Studie nach 24 Monaten ein geringer Unterschied mit einem leicht besseren mittleren Visusverlauf in den Armen mit monatlicher Therapie auch im zweiten Jahr.“ (10)</p> <p>Es haben sich mittlerweile in randomisierten und kontrollierten Studien klare Hinweise darauf ergeben, dass eine monatliche Anwendung von Ranibizumab die besten Visusergebnisse bei Patienten mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration erbringt (11). Dies spiegelt sich auch in der im Februar 2013 angepassten amerikanischen Fachinformation wieder: „Lucentis is recommended to be administered by intravitreal injection once a month [...]. Although not as effective, patients may be treated with three monthly doses followed by less frequent dosing with regular assessment.“(12)</p> <p>Unter Berücksichtigung der deutlich verringerten Zahl von intravitrealen Injektionen und der damit verbundenen deutlichen Entlastung der Patienten, einschließlich einer deutlichen Reduzierung des injektionsbedingten Komplikationsrisikos, wird von</p>	<p>Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</li> </ol> <p>Nach der Fachinformation von Ranibizumab erfolgt eine monatliche Behandlung, bis der Visus bei drei aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil bleibt. Somit sind 3 bis 12 Injektionen im ersten Behandlungsjahr erforderlich. Nach Erreichen eines stabilen Visus sollte der Visus des Patienten monatlich kontrolliert werden, die Behandlung wird dann wieder aufgenommen, wenn bei der Kontrolle ein Verlust der Sehschärfe infolge einer feuchten AMD festgestellt wird.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>den deutschen Fachgesellschaften ein solches OCT-basiertes Anwendungsschema <u>unter Nutzen-Schaden-Abwägungen</u> für Ranibizumab bis heute als zielführend angesehen (10).</p> <p><u>Fazit:</u> Visusbasierte Wiederbehandlungsstrategien spielen in Anwendung von Ranibizumab keine Rolle mehr, seitdem morphologische Wiederbehandlungskriterien, wie das OCT, so einfach, effektiv und patientenschonend einzusetzen sind und frühzeitiger als rein funktionale Kriterien, wie der Visus, eine Krankheitsaktivität erkennen lassen.</p>	
<p><b>1.3. Visusabfall als unabdingbares Element der Anwendung von Ranibizumab</b></p> <p>Die schlechten Ergebnisse des ursprünglich von der EMA zugelassenen Anwendungsschemas von Ranibizumab waren der Grund für eine Labeländerung in 2011. Die SECURE-Studie (13) wurde als Evidenz gewertet, dass das bisherige Behandlungsschema einen irreversiblen Sehverlust bei einem durchschnittlichen Patienten nicht verhindert. Darauf basierend wurde im September 2011 ein neues stabilitätsbasiertes Anwendungsschema zugelassen, das allerdings erneut alleine auf der Kontrolle des Visus basiert. Demnach soll „die Behandlung wieder aufgenommen werden, wenn bei der Kontrolle ein Verlust der Sehschärfe infolge einer feuchten AMD festgestellt wird“ (6).</p> <p>Mit diesem Anwendungsschema wird das Behandlungsziel der altersabhängigen Makuladegeneration, die Visusstabilität, schon in der „Dosierung und Art der Anwendung“ verletzt:</p>	<p>Das Argument hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung, da es sich auf die Zulassung des Wirkstoffs und der zweckmäßigen Vergleichstherapie und nicht auf die Nutzenbewertung bezieht.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wenn bei der altersabhängigen Makuladegeneration immer nur dann ein Medikament eingesetzt werden darf, wenn der Visus in einem definierten Umfang abgefallen ist, also <u>ein ständiger Visusverlust Teil der Anwendungsempfehlung</u> ist, dann kann das nicht dem therapeutischen Bedarf der Patienten entsprechen.</p>	

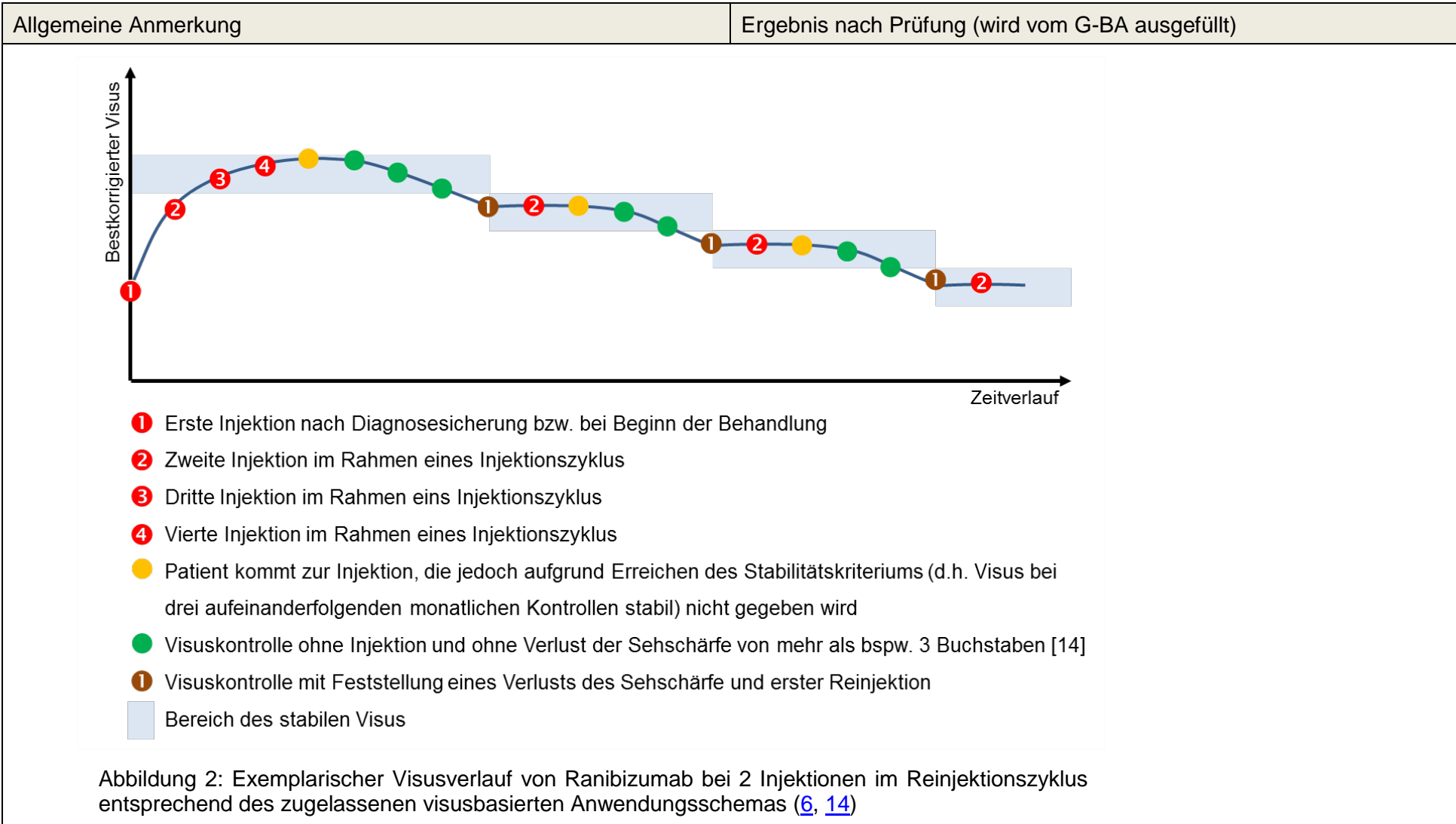


- ① Erste Injektion nach Diagnosesicherung bzw. bei Beginn der Behandlung
- ② Zweite Injektion im Rahmen eines Injektionszyklus
- ③ Dritte Injektion im Rahmen eines Injektionszyklus
- ④ Vierte Injektion im Rahmen eines Injektionszyklus
- Patient kommt zur Injektion, die jedoch aufgrund Erreichen des Stabilitätskriteriums (d.h. Visus bei drei aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil) nicht gegeben wird
- Visuskontrolle ohne Injektion und ohne Verlust der Sehschärfe von mehr als 3 Buchstaben [14]
- ① Visuskontrolle mit Feststellung eines Verlusts der Sehschärfe und erster Reinjektion
- Bereich des stabilen Visus

Abbildung 1: Idealer Visusverlauf von Ranibizumab bei 3 Injektionen im Reinjektionszyklus entsprechend des zugelassenen visusbasierten Anwendungsschemas ([6](#), [14](#))

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ergänzend beschreibt die Fachinformation, dass monatliche Injektionen solange verabreicht werden sollen, „bis der Visus erneut bei drei aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil bleibt (dies setzt mindestens 2 Injektionen voraus).“ (6) Konkret bedeutet der Klammerzusatz, dass in einer nicht unerheblichen Anzahl von Fällen zwei Injektionen ausreichend sein sollten, um bei drei aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen einen stabilen Visus erreicht zu haben. Diese Bedingung ist nur dann erfüllbar, wenn der Visus zwischen der ersten und dritten Kontrolle stabil geblieben ist. Denn nur wenn der Visus bei drei monatlichen Kontrollen stabil geblieben ist, sollen entsprechend der Fachinformation nur zwei Injektionen erforderlich sein.</p> <p>Wenn aber der Visus – nachdem er im vorherigen Behandlungszyklus schon einmal stabil gewesen war – schon soweit abgefallen ist, dass ein Wiederbeginn der Injektionen indiziert ist und dann zwischen der ersten und dritten Kontrolle der Visus stabil bleibt, dann muss er sich im Fall, dass in einem Behandlungszyklus zwei Injektionen ausreichend sein sollten, auf dem inzwischen niedrigeren, d.h. abgefallenen Niveau stabilisiert haben. Danach ist die Applikation von Ranibizumab wieder auszusetzen, bis ein erneuter Visusabfall wieder den Beginn der Injektionen erfordert. Hierdurch wird per Definition ein stufenweise abfallender Visus provoziert.</p>	

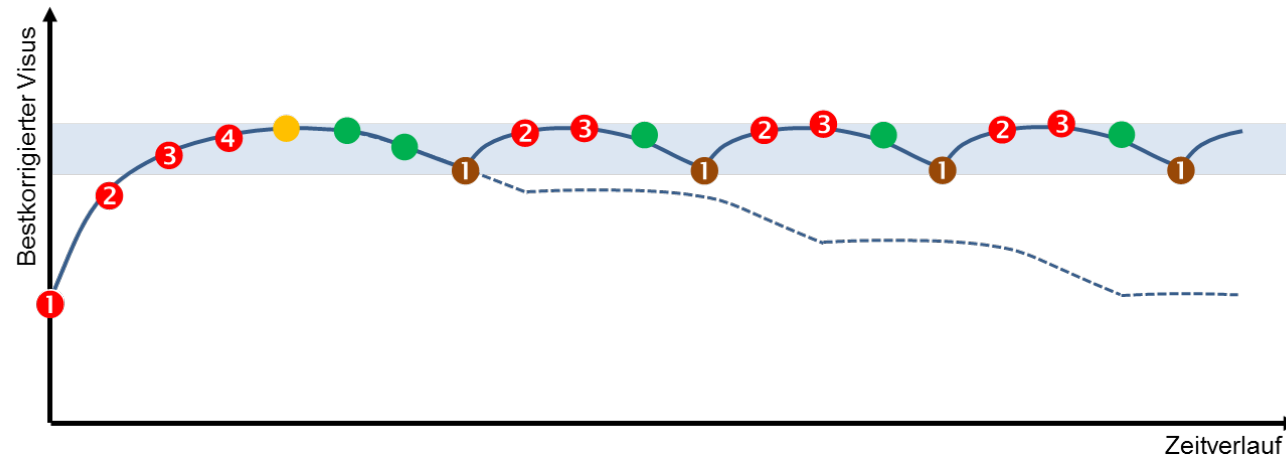




Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die EMA kommt in ihrer Prognose für die zu erwartenden Ergebnisse unter Ranibizumab dementsprechend zu dem Schluss, dass dieses Anwendungsschema gegenüber dem ursprünglich zugelassenen (nur) zu einer <u>Verlangsamung des Visusabfalls</u>, nicht aber zu einer Stabilisierung des Visus führt:</p> <p><b>„In contrast, with the new regimen median BCVA is predicted to further increase until Month 5 [...] Also, <u>the subsequent decrease in median BCVA [...] is expected to be considerably slower than with the current regimen.</u>“ (14)</b></p> <p><u>Fazit:</u> Eine dauerhaft stabile Sehfähigkeit (nach einer initialen Sehverbesserung) ist mit dem zugelassenen Anwendungsschema nicht möglich, da ein regelmäßiger Visusabfall Teil der Anwendungsempfehlung ist.</p>	<p>Für das erste Jahr der Therapie wird nach der Fachinformation die Behandlung mit Aflibercept mit drei Injektionen im monatlichen Abstand initiiert, gefolgt von einer Injektion alle zwei Monate, somit 7 Injektionen im ersten Behandlungsjahr. Nach den ersten 12 Monaten der Behandlung kann das Injektionsintervall basierend auf dem funktionellen und morphologischen Verlauf verlängert werden.</p>
<p><b>1.4. Vermeidung des Visusabfalls durch nicht zulassungskonforme Anwendung von Ranibizumab</b></p> <p>Dieses Dilemma haben die ophthalmologischen Fachgesellschaften schon vor Jahren erkannt und nach dem Prinzip „Morphologie vor Funktion“ neben der Kontrolle des bestkorrigierten Visus die monatliche Untersuchung mittels binokularer Funduskopie und mittels Spectral-Domain-OCT empfohlen (7). Allerdings haben Patientenorganisationen damals auch schon darauf hingewiesen, dass „die Krankenkassen weder die Funduskopie noch die OCT-Untersuchung bezahlen.“ (8) Jedenfalls wird versucht, durch diese nicht zulassungskonforme Behand-</p>	<p>Im Dossier sind keine direkt vergleichenden Studien mit Aflibercept versus der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Zulassung eingeschlossen. In den im Dossier dargestellten RCTs (VIEW 1 und VIEW 2) wurde Ranibizumab nicht gemäß aktuellem Zulassungsstatus eingesetzt, sondern monatlich, unabhängig davon, ob der Visus bei 3 aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil war und laut Zulassung die Medikation ausgesetzt werden muss.</p> <p>Auch die im Dossier vorgelegte sog. „beste verfügbare Evidenz“ ist nicht zur Beantwortung der Fragestellung geeignet, denn der vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte „deskriptive indirekte Vergleich“ erfüllt nicht die Anforderungen an einen adjustierten indirekten Vergleich. So werden Studienarme verschiedener Studien</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>lungsstrategie zeitliche Verzögerungen, die zu unwiederbringlichen Schäden der Netzhaut und langfristig zu schlechteren funktionellen Ergebnissen führen können (15-17), zu vermeiden.</u></p>	<p>nicht zueinander in Beziehung gesetzt. Der pharmazeutische Unternehmer nimmt stattdessen eine Nutzen-Schaden-Abwägung vor, die nicht endpunktbezogen ist. Die Bewertung patientenrelevanter Endpunkte ist aber notwendig, um eine Abwägung von positiven und negativen Effekten vornehmen zu können. Weiterhin ist unklar, was mit einem „20% besseren Nutzen-Schaden-Profil“ genau gemeint ist und welche Relevanz dieses Ergebnis für Patienten hat, die mit Aflibercept oder Ranibizumab behandelt werden. Der vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte „deskriptive indirekte Vergleich“ ist für die Bewertung des Zusatznutzens daher nicht verwendbar.</p> <p>Die mit dem Dossier vorgelegten Unterlagen sind somit zum Beleg des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht hinreichend.</p> <p>Dies hat zur Folge, dass der Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.</p>



- ① Erste Injektion nach Diagnosesicherung bzw. bei Beginn der Behandlung
- ② Zweite Injektion im Rahmen eines Injektionszyklus
- ③ Dritte Injektion im Rahmen eines Injektionszyklus
- ④ Vierte Injektion im Rahmen eines Injektionszyklus
- Patient kommt zur Injektion, die jedoch aufgrund Erreichen des Stabilitätskriteriums (funktionell und/oder morphologisch) nicht gegeben wird
- Kontrolle (funktionell und morphologisch) ohne Feststellung eines Reinjektionsbedarfs [10]
- ① Kontrolle (funktionell und morphologisch) mit Feststellung eines Reinjektionsbedarfs und Reinjektion
- Bereich des stabilen Visus

Abbildung 3: Optimierter Visusverlauf von Ranibizumab bei 3 Injektionen im Reinjektionszyklus entsprechend des OCT-basierten Anwendungsschemas der Fachgesellschaften (10) – im Vergleich

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zum exemplarischen Visusverlauf bei 2 Injektionen im Reinjektionszyklus entsprechend des zugelassenen visusbasierten Anwendungsschemas (entsprechend Abbildung 2)</p>	
<p>Dieses grundlegende Defizit wurde auch mit der Überarbeitung der Anwendungsempfehlung von Ranibizumab nicht beseitigt. Auch das in 2011 geänderte Anwendungsschema basiert weiterhin ausschließlich auf dem Verlauf des Visus. Die Augenärzte wiederum haben inzwischen die Erstattung der OCT-Untersuchung in vielen Selektivverträgen erreicht. Nur ihr unermüdlicher Einsatz und die Aufklärung ihrer Patienten haben dazu geführt, dass Patienten nicht erst bei Visusverlust, sondern bereits frühzeitig, d.h. vor dem Eintreten von Visusdefiziten, die für die Stabilisierung des Krankheitsverlaufs erforderliche Medikamentenapplikation mit Ranibizumab erhalten haben. Dies war aber nur möglich, indem die Wiederbehandlung nicht erst bei Visusverlust sondern bereits beim Auftreten morphologischer Veränderungen begonnen wurde. In diesem besonderen Falle kann es durchaus Sinn ergeben, dass versucht wird, durch eine nicht zulassungskonforme Anwendung ein therapeutisches Ziel zu erreichen.</p> <p><u>Fazit:</u> Neben der internationalen Studienrealität (siehe Abschnitt 1.2) zeigt auch die deutsche Versorgungs- und Erstattungspraxis, dass ein bedarfsorientiertes Anwendungsschema, das alleine auf funktionellen Wiederbehandlungskriterien basiert, nicht patientengerecht ist.</p>	
<p><b>1.5. Therapeutischer Bedarf in der Versorgungswirklichkeit</b> Anstelle einer erneuten Darstellung der Unterversorgung von</p>	<p>Das Argument hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung, da es sich auf die Zulassung des Wirkstoffs und der zweckmäßi-</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten mit neovaskulärer AMD in Deutschland (siehe Modul 3, Seite 67 bis 74 des Nutzendossiers und Abschnitt 7.1 dieser Stellungnahme) soll an dieser Stelle aus einem Positionspapier zitiert werden, das die Patientenorganisation PRO RETINA Deutschland e.V. im Dezember 2012 veröffentlicht hat (18):</p> <p>„Mit diesem Positionspapier legen wir <u>die Sorgen betroffener Patienten</u> dar. Sie beziehen sich auf <u>die Versorgung und Kostenübernahme einer adäquaten - dem aktuellen medizinischen Kenntnis- und Erfahrungsstand entsprechenden - Behandlung</u> der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration (sogenannte feuchte AMD) und vergleichbarer Erkrankungen.</p> <p>Gleichzeitig fordern wir die zuständigen Partner im Gesundheitswesen auf, die bestehenden Versorgungs- und Kostenübernahmeprobleme zeitnah zu lösen und unter Einbindung der Patientenselbsthilfe für die notwendige Sicherheit und Transparenz für Patienten zu sorgen.</p> <p>Rund sechs Jahre nach der Zulassung der ersten Arzneimittel aus der Gruppe der VEGF-Inhibitoren zur Behandlung der feuchten AMD ist der flächendeckende und unbürokratische Zugang für Patienten zur Behandlung noch immer unterschiedlich geregelt.</p> <p>Das gilt bei der Erstbehandlung und <u>vor allem bei der zeitnahen Wiederaufnahme der Behandlung</u> bei erneutem Fortschreiten der Erkrankung. Denn Untersuchungen belegen, dass Verzögerungen des Behandlungsbeginns nach der Indikationsstellung zu einem irreparablen Verlust der Sehschärfe führen.“</p> <p>Fast zeitgleich wurden die Ergebnisse einer retrospektiven Stu-</p>	<p>gen Vergleichstherapie und nicht auf die Nutzenbewertung bezieht.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

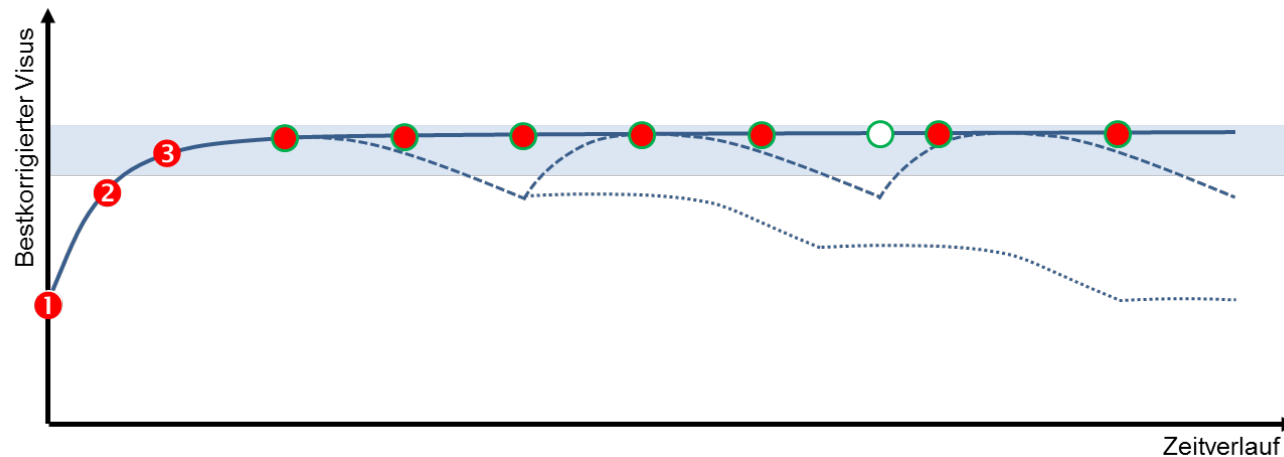
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die veröffentlicht, die eine Evaluierung des Visusverlaufs vor und nach Rezidivtherapie der feuchten altersbedingten Makuladegeneration in einer Universitätsaugenklinik mit zuweisenden niedergelassenen Augenärzten untersucht hatte (19):</p> <p>„Unsere Ergebnisse zeigen ein gutes sowohl morphologisches als auch funktionelles Ansprechen der behandelten Patienten- augen mit feuchter AMD auf Ranibizumab <u>während der Upload-Phase</u>.</p> <p>Eine nach festgelegten Kriterien (Netzhautdicke, Sehschärfe) behandelte feuchte AMD <u>wird in einem Zentrum mit zuweisenden niedergelassenen Augenärzten bei derzeit gegebenen Regularien aber <b>nicht</b> bestmöglich therapiert</u>.</p> <p>Für eine optimale Visuserhaltung sprechen wir uns für ein Vorgehen aus, das sich bezüglich der Indikation einer frühzeitigen erneuten intravitrealen Behandlung mit Ranibizumab bei feuchter AMD auch mithilfe der Bildgebung an jeglicher Zunahme der Netzhautdicke ohne untere Grenze orientiert, wie dies in der neuen Empfehlung der DOG/BVA/DOC zur Wiederbehandlung festgeschrieben wurde.“</p> <p><u>Fazit:</u> Trotz langjähriger Verfügbarkeit von Ranibizumab, das in den Zulassungsstudien das Sehvermögen und damit auch die Lebensqualität bei 9 von 10 Patienten stabilisieren konnte, besteht weiterhin Diskussionsbedarf, wie diese Ergebnisse trotz einer bereits optimierter Anwendung, d.h. außerhalb des zugelassenen Anwendungsschemas, in der deutschen Versorgungsrealität reproduziert werden können.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>1.6. Zusatznutzen von Aflibercept</b></p> <p>Wie in Modul 3.2.2 des Nutzendossiers erläutert, besteht in Deutschland ein Bedarf an neuen AMD-Therapien verbunden mit weniger häufigen Anwendungen und Kontrollen. Seit der Publikation der Ranibizumab-Zulassungsstudien wird das Ziel verfolgt, die Wirksamkeitsergebnisse der monatlichen Behandlung mit Ranibizumab im Versorgungsalltag zu reproduzieren. Dieser Bedarf kann mit Aflibercept in den Zulassungsstudien untersucht, zur monatlichen Anwendung von Ranibizumab gleichwertigen und schließlich von der EMA zugelassenen Anwendungsschema gedeckt werden. Ausschließlich mit Aflibercept kann das Ziel erreicht werden, das seit den Zulassungsstudien von Ranibizumab angestrebt wird, nämlich die Wirksamkeitsergebnisse der monatlichen Behandlung mit Ranibizumab bei gleichzeitiger Reduktion der notwendigen Injektionen im Versorgungsalltag zu reproduzieren und mindestens im ersten Jahr zusätzliche monatliche Kontrollen zwischen den Injektionen überflüssig zu machen.</p> <p>Die äquivalente Wirksamkeit einer zweimonatigen Aflibercept Behandlung mit der monatlichen Ranibizumab Behandlung ist mit den Ergebnissen der VIEW Studien (4) und mit der Zulassung (20) belegt. Damit ist Aflibercept die einzige Behandlungsoption für die neovaskuläre AMD, für die gegenüber den Zulassungsbehörden nachgewiesen wurde, dass ein planbares zweimonatiges Behandlungsintervall (nach initial drei Injektionen im monatlichen Abstand) ein optimales Visusergebnis, d.h. eine Stabilisierung der Sehfähigkeit (Visusstabilisierung) nach einer</p>	<p>Im Dossier sind keine direkt vergleichenden Studien mit Aflibercept versus der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Zulassung eingeschlossen. In den im Dossier dargestellten RCTs (VIEW 1 und VIEW 2) wurde Ranibizumab nicht gemäß aktuellem Zulassungsstatus eingesetzt, sondern monatlich, unabhängig davon, ob der Visus bei 3 aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil war und laut Zulassung die Medikation ausgesetzt werden muss.</p> <p>Auch die im Dossier vorgelegte sog. „beste verfügbare Evidenz“ ist nicht zur Beantwortung der Fragestellung geeignet, denn der vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte „deskriptive indirekte Vergleich“ erfüllt nicht die Anforderungen an einen adjustierten indirekten Vergleich. So werden Studienarme verschiedener Studien nicht zueinander in Beziehung gesetzt. Der pharmazeutische Unternehmer nimmt stattdessen eine Nutzen-Schaden-Abwägung vor, die nicht endpunktbezogen ist. Die Bewertung patientenrelevanter Endpunkte ist aber notwendig, um eine Abwägung von positiven und negativen Effekten vornehmen zu können. Weiterhin ist unklar, was mit einem „20% besseren Nutzen-Schaden-Profil“ genau gemeint ist und welche Relevanz dieses Ergebnis für Patienten hat, die mit Aflibercept oder Ranibizumab behandelt werden. Der vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte „deskriptive indirekte Vergleich“ ist für die Bewertung des Zusatznutzens daher nicht verwendbar.</p> <p>Die mit dem Dossier vorgelegten Unterlagen sind somit zum Beleg des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht hinreichend.</p> <p>Dies hat zur Folge, dass der Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
initialen Sehverbesserung, erreicht. Die gute Wirksamkeit von Aflibercept im Verhältnis zu Ranibizumab wurde in den Zulassungsstudien VIEW 1 und 2 über einen Zeitraum von 96 Wochen belegt.	





- ① Erste Injektion nach Diagnosesicherung bzw. bei Beginn der Behandlung
- ② Zweite Injektion bei Beginn der Behandlung
- ③ Dritte Injektion bei Beginn der Behandlung
- Injektionen im zweimonatigen Abstand, zusammen mit funktionell und/oder morphologischer Kontrolle
- Optionale funktionelle und/oder morphologische Kontrolle bei Verlängerung des Injektionsintervalls nach den ersten zwölf Monaten
- Bereich des stabilen Visus

Abbildung 4: Visusverlauf von Aflibercept bei Anwendung des zugelassenen und in den Zulassungsstudien untersuchten Schemas (4, 20) – im Vergleich zu einem idealen Visusverlauf von Ranibizumab (entsprechend Abbildung 1) und zu einem exemplarischen Visusverlauf (entsprechend Abbildung 2) entsprechend des zugelassenen visusbasierten Anwendungsschemas (6, 14)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aus folgenden Gründen kann Aflibercept die Therapie der Patienten mit neovaskulärer AMD in Deutschland nachhaltig verbessern:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Für Aflibercept liegen Studien vor, die die optimale Wirksamkeit gemäß Label belegen. Für Ranibizumab ergibt sich bereits aus dem zugelassenen Anwendungsschema, dass ein ständiger Visusverlust nicht vermeidbar ist (siehe Abschnitt 1.3, (14)).</li> <li>- Die zugelassene Anwendungsempfehlung von Aflibercept erlaubt nach den ersten 12 Monaten der Behandlung eine Verlängerung des Behandlungsintervalls auf über 2 Monate. Damit wird eine an den individuellen Krankheitsverlauf des Patienten angepasste Behandlung mit Aflibercept bei gleichzeitiger weiterer Reduktion der Anzahl der Injektionen möglich (20).</li> <li>- Zusätzliche monatliche Arztbesuche mit Verlaufsuntersuchungen sind im ersten Behandlungsjahr nicht erforderlich, sondern können idealerweise am gleichen Tag wie die intravitreale Injektion erfolgen und zwar – nach der dreimonatigen Aufsättigungsphase – nur alle 2 Monate (20).</li> <li>- Das zugelassene Anwendungsschema für Ranibizumab ist rein Visus-basiert. Nach dem Leitsatz „Morphologie vor Funktion“ ziehen die deutschen Augenärzte die OCT-Untersuchung heran, um die Notwendigkeit zur Wiederbehandlung früher zu erkennen. Dies stellt gewissermaßen einen Off-Label-Einsatz von Ranibizumab dar, wird aber im Interesse der Patienten so gehandhabt (siehe Abschnitt 1.4)</li> </ul>	<p>Für das erste Jahr der Therapie wird nach der Fachinformation die Behandlung mit Aflibercept mit drei Injektionen im monatlichen Abstand initiiert, gefolgt von einer Injektion alle zwei Monate, somit 7 Injektionen im ersten Behandlungsjahr. Nach den ersten 12 Monaten der Behandlung kann das Injektionsintervall basierend auf dem funktionellen und morphologischen Verlauf verlängert werden.</p> <p>Nach der Fachinformation von Ranibizumab erfolgt eine monatliche</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Injektionsintervall von Aflibercept kann der Zulassung entsprechend nach den ersten zwölf Monaten basierend auf dem funktionellen und morphologischen Verlauf verlängert werden.</p> <p>Ein Verlauf ist üblicherweise nicht alleine aus dem Befund zu einem bestimmten Zeitpunkt zu definieren, sondern immer auf Basis mehrerer aufeinanderfolgender Untersuchungen. Dementsprechend kann ein Arzt, wenn der Patient sich bei ihm nach den ersten zwölf Monaten einer Behandlung im zweiten Jahr wieder zur Injektion vorstellt und die Entscheidung über eine Verlängerung des Injektionsintervalls zu treffen ist, am besten <u>auf Basis der im ersten Jahr erhobenen funktionellen und morphologischen Befunde</u> entscheiden. Wenn der Patient zum Beispiel im ersten Jahr zu den jeweiligen Injektionsterminen überwiegend „trocken“ war, dann könnte das eine Indikation für eine Verlängerung des Injektionsintervalls sein. Wenn der Patient im ersten Jahr zu den jeweiligen Injektionsterminen eher noch bzw. wieder subretinale Flüssigkeit aufwies, dann könnte das eine Indikation sein, vorläufig eher weiter beim 2-Monatsintervall zu bleiben. Das bedeutet zusammenfassend, dass für die Behandlung mit Aflibercept die morphologische Untersuchung mittels OCT auch im ersten Jahr der Behandlung sinnvoll und notwendig ist, allerdings nicht monatlich zwischen den Injektionsterminen, sondern idealerweise am gleichen Tage wie die intravitreale Injektion.</p> <p>Bereits wenige Monate nach seiner Zulassung hat Aflibercept die amerikanischen Ophthalmologen überzeugt (21). Als Af-</p>	<p>Behandlung, bis der Visus bei drei aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil bleibt. Somit sind 3 bis 12 Injektionen im ersten Behandlungsjahr erforderlich. Nach Erreichen eines stabilen Visus sollte der Visus des Patienten monatlich kontrolliert werden, die Behandlung wird dann wieder aufgenommen, wenn bei der Kontrolle ein Verlust der Sehschärfe infolge einer feuchten AMD festgestellt wird. Somit sind in Folgejahren von 0 bis zu 12 Injektionen erforderlich.</p> <p>Zu Aflibercept: Für das erste Jahr der Therapie wird nach der Fachinformation die Behandlung mit Aflibercept mit drei Injektionen im monatlichen Abstand initiiert, gefolgt von einer Injektion alle zwei Monate, somit 7 Injektionen im ersten Behandlungsjahr. Nach den ersten 12 Monaten der Behandlung kann das Injektionsintervall basierend auf dem funktionellen und morphologischen Verlauf verlängert werden. Somit sind von 1 bis zu 6 Injektionen in den Folgejahren erforderlich.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>libercept in den Vereinigten Staaten ähnlich lange zugelassen war, wie jetzt in Deutschland, d.h. zu einem Zeitpunkt, als fast ein Viertel der Befragten Aflibercept noch gar nicht ausprobiert hatten, wurden die Augenärzte befragt, welche Anti-VEGF-Therapie sie bevorzugen würden, wenn alle gleich teuer wären: Über 55% von ihnen favorisierten Aflibercept. Hingegen gaben nur noch 30% bzw. 13% von ihnen den bisher verwendeten Substanzen Ranibizumab bzw. Bevacizumab den Vorzug.</p> <p>Bezogen auf die Verordnungszahlen hat Aflibercept in den USA im vergangenen Jahr eine der schnellsten Arzneimittel-Einführungen jemals gezeigt (<a href="#">22</a>, <a href="#">23</a>).</p> <p>Wie in Deutschland haben auch die amerikanischen Augenärzte Aflibercept anfänglich vorrangig bei Patienten angewandt, die mit bis dato verfügbaren Anti-VEGF-Substanzen suboptimale Verläufe erzielten. Die ersten positiven Erfahrungen aus kleinen Studien und Fallserien sind bereits publiziert worden (siehe Abschnitt 5.3). Diese weisen darauf hin, dass die speziellen Eigenschaften von Aflibercept (siehe Modul 2.1.2 des Nutzendossiers) in der Praxis auch bei bisher suboptimalen Verläufen unter anderen Anti-VEGF-Substanzen zu relevanten klinischen Verbesserungen führen können.</p> <p>Auch in Australien wird Aflibercept bei Patienten erstattet, die bereits mit einem anderen VEGF-Hemmer vorbehandelt waren. Dazu schreibt die australische Gesundheitsministerin: „This has a simple but real benefit for patients. Instead of receiving eye injections every month, all patients will now have the option of using a medicine that only requires an injection every two</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>months." (24)</p> <p><u>Fazit:</u> Aflibercept hat in seinen Zulassungsstudien nachgewiesen, dass die höchsten, mit monatlichen Ranibizumab-Injektionen erreichbaren Visusgewinne und -stabilisierungen auch mit 2-monatigem Injektionsabstand (nach initial drei Injektionen im monatlichen Abstand) ohne zusätzliche monatliche Kontrollen zu erreichen sind. Das zugelassene Schema basiert vollständig auf Studienergebnissen und ist einfach umsetzbar. Durch planbare und einheitlich ablaufende Behandlungen können Ärzte, Patienten und ihre Angehörigen entlastet und Ressourcenvorteile geschaffen werden.</p>	
<p><b>1.7. Zusammenfassung</b></p> <p>Zusammenfassend ergibt sich, dass – <u>basierend auf den zugelassenen Anwendungsschemata</u> – <b>Aflibercept</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>wirksamer</b> als Ranibizumab ist, da belegt ist, dass Ranibizumab in der zugelassenen Anwendung nur zu einer Verlangsamung des Visusverlustes führt (14), während für Aflibercept mit den Zulassungsstudien (4) belegt ist, dass das patientenrelevante Ziel der dauerhaften Visusstabilisierung nach initialer Visusverbesserung mit dem zugelassenen Anwendungsschema erreicht werden kann,</li> <li>- <b>sicherer</b> als Ranibizumab ist, da mit Aflibercept durchschnittlich weniger Injektionen benötigt werden (siehe Abschnitt 2.4) und damit das kumulative Risiko für die mit jeder Injektion verbundenen Nebenwirkungen sinkt (siehe Ab-</li> </ul>	<p>s. Antworten auf die Punkte 1.1 bis 1.6 der Stellungnahme von Bayer Vital.</p> <p>Für die Nutzenbewertung erfolgte für die Berechnung der Kosten entsprechend des zugelassenen Behandlungsschemas.</p> <p>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.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>schnitt 3.6), und</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- <b>wirtschaftlicher</b> als Ranibizumab ist, da die Arzneimittel-einzelkosten und die Jahrestherapiekosten von Aflibercept unter denen von Ranibizumab liegen (siehe Abschnitte 9.2 und 9.3).</li></ul> <p>Darüber hinaus ist das zugelassene Anwendungsschema von Aflibercept in der Versorgungsrealität umsetzbar und für Ärzte, Patienten und ihre Angehörigen weniger belastend (siehe Modul 3.2.2, Seite 76 bis 79 des Nutzendossiers).</p> <p>Je nachdem, ob der G-BA bewertet, dass für Aflibercept hinsichtlich der <b>Wirksamkeit</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- „eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens“ durch „eine <u>langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen</u>“</li></ul> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- „eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens“ durch „eine für die Patientinnen und Patienten <u>spürbare Linderung der Erkrankung</u>“</li></ul> <p>und/oder hinsichtlich der <b>Sicherheit</b> mindestens</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- „eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens“ durch „eine <u>relevante Vermeidung von Nebenwirkungen</u>“</li></ul> <p>erreicht, wäre ein Zusatznutzen entsprechend zu quantifizieren. Ergänzend sei darauf hingewiesen, dass die Höhe des Zusatz-</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nutzens im rechtlichen Verständnis von BAYER keinen relevanten Einfluss auf die nachfolgende Rabattverhandlung nach § 130b SGB V hat, da die Arzneimittel Einzelkosten und die Jahrestherapiekosten von Aflibercept bereits unter denen der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen (siehe Abschnitte 9.2 und 9.3) und Aflibercept unabhängig von der Quantifizierung des Zusatznutzens zu einer <b>Entlastung des GKV-Budgets</b> führen wird (siehe Modul 3.3 des Nutzendossiers).</p> <p>Auf Basis der vorgelegten Unterlagen, insbesondere dem Beleg, dass Ranibizumab im zugelassenen Anwendungsschema einen Visusverlust nicht aufhalten kann (14), in Verbindung mit dem Beleg, dass Aflibercept das patientenrelevante Ziel der „Stabilisierung der Sehfähigkeit (Visusstabilisierung) nach einer initialen Sehverbesserung“ (1) erreicht, beantragt BAYER, dass mindestens ein <b>beträchtlicher Zusatznutzen</b> als <b>belegt</b> gilt.</p>	
<b>2. Bewertung von Aflibercept auf Basis der bestehenden Zulassung</b>	
<p><b>2.1. Vorbemerkung</b></p> <p>Ebenso wie beim G-BA erfolgt auch beim IQWiG die Nutzenbewertung auf Basis der arzneimittelrechtlichen Zulassung. Hierzu heißt es im Methodenpapier des IQWiG (25): „Die Beauftragung des Instituts zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln durch den G-BA erfolgt i. d. R. im Rahmen der Zulassung (Indikation, Dosierung, Gegenanzeigen, Begleitbehandlungen etc.) der zu untersuchenden Arzneimittel. Aus diesem Grund bezieht sich auch die Empfehlung des Instituts an den G-BA, die im Fazit des Berichts zur Nutzenbewertung formuliert wird, i. d. R. auf</p>	<p>Die Position des G-BA zu den in der Vorbemerkung 2.1 adressierten Sachverhalten sind bei den Gliederungsabschnitten 2.2 und 2.3 der Stellungnahme der Bayer Vital GmbH dargestellt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>den Gebrauch der bewerteten Arzneimittel innerhalb der bestehenden Zulassung. Projektspezifisch ist zu klären, wie mit Studien (bzw. der daraus abzuleitenden Evidenz) umgegangen wird, die nicht innerhalb der durch die Zulassung beschriebenen Anwendung eines Arzneimittels durchgeführt werden. [...] Ist für solche Studien allerdings hinreichend sicher plausibel oder gar nachgewiesen, dass die in diesen Studien gewonnenen Ergebnisse auf Patientinnen und Patienten, die gemäß der Zulassung behandelt werden, anwendbar sind, können die Ergebnisse dieser Studien in die Nutzenbewertung einbezogen werden.“</p> <p>Wie von BAYER beschrieben und von der EMA bestätigt, basiert das zugelassene Anwendungsschema von Aflibercept auf höchster Evidenz und entspricht hinsichtlich des – nach initial drei monatlichen Injektionen – zweimonatigen Injektionsintervalls dem in den Zulassungsstudien untersuchten Anwendungsschema.</p> <p>Basierend auf den guten Ergebnissen der explorativen Phase hat die EMA unter Abwägung von Nutzen- und Schaden-Aspekten nach dem ersten Studienjahr eine auf dem individuellen funktionellen und morphologischen Verlauf des einzelnen Patienten basierende Verlängerung des Injektionsintervalls empfohlen. Diese Entscheidung basierte auf zusätzlich von BAYER vorgelegten Auswertungen beider Studienphasen und auf der Feststellung, dass die monatliche Applikation schon im ersten Jahr keinen Vorteil gegenüber der zur Zulassung führenden zweimonatigen Anwendung gezeigt hatte.</p>	



Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Trotzdem besteht eine verbleibende Unsicherheit, ob nicht doch mit einem für alle Patienten durchgehend zweimonatigen Injektionsintervall langfristig eine weitere Verbesserung der Visusstabilität in einer Höhe erreicht werden kann, dass insbesondere für Patienten mit weniger Bedarf das zusätzliche Risiko durch zusätzliche intravitreale Injektionen in Kauf genommen werden kann (26). BAYER wird deshalb in Abstimmung mit der EMA eine PAES („Post Authorization Efficacy Study“) durchführen, um zu prüfen, ob eine durchgehend zweimonatige Applikation gegenüber dem zugelassenen Anwendungsschema einen solchen Vorteil bietet.</p> <p>Leitend für die Empfehlung des (zwei)monatigen Anwendungsschemas anstelle einer wochenbasierten Posologie war die Zusammenschau der in den präklinischen und klinischen Studien demonstrierten pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften von Aflibercept, mit denen im ersten Jahr auch bei 30- anstelle 28-tägiger bzw. 60- statt 56-tägiger Gabe keine relevante Veränderung der Wirksamkeitsendpunkte zu erwarten wären.</p> <p>Auch das IQWiG bezieht die Ergebnisse der VIEW-Studien in die Nutzenbewertung ein, ohne infrage zu stellen, dass die aus den VIEW-Studien gewonnenen Ergebnisse ggf. nicht auf Patienten anwendbar sein könnten, die gemäß Zulassung behandelt werden. An mehreren Stellen verweist das IQWiG auch spezifisch auf die zugelassene Anwendung, die Berechnung der Jahrestherapiekosten erfolgt sogar explizit entsprechend der Zulassung mit 7 Injektionen im ersten Jahr (siehe Abschnitt</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>9.2). Insofern steht außer Frage, dass sich die Beauftragung des Instituts und der Bericht des Instituts auf den Gebrauch von Aflibercept innerhalb der bestehenden Zulassung beziehen. Allerdings benutzt das IQWiG an für die Bewertung wesentlichen Stellen Dosierungsangaben, die sich nicht aus dem Gebrauch von Aflibercept innerhalb der bestehenden Zulassung ableiten lassen (siehe Abschnitte 7.2 oder 7.12).</p>	
<p><b>2.2. Anzahl der Injektionen im ersten Jahr</b>            Entsprechend der Zulassung wird „die Behandlung mit Eylea [...] mit drei Injektionen im monatlichen Abstand initiiert, gefolgt von einer Injektion alle zwei Monate.“ (20) Ein Kalenderjahr hat 12 Monate, so dass bei bestimmungsgemäßem Gebrauch entsprechend der Zulassung in diesem Zeitraum genau 7 Injektionen anfallen, nämlich in den Monaten 1, 2, 3, 5, 7, 9 und 11. Es kann nur dann zu weniger Injektionen kommen, wenn Gründe für einen Therapieabbruch oder ein vorübergehendes Aussetzen der Therapie (z.B. aufgrund Kontraindikationen für eine intravitreale Injektion) vorliegen.  <u>Fazit:</u> Entsprechend der Zulassung kann es im ersten Jahr der Behandlung mit Aflibercept zu maximal 7 Injektionen kommen.</p>	<p>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. Für das erste Jahr der Therapie wird nach der Fachinformation die Behandlung mit Aflibercept mit drei Injektionen im monatlichen Abstand initiiert, gefolgt von einer Injektion alle zwei Monate, somit 7 Injektionen im ersten Behandlungsjahr.</p>
<p><b>2.3. Anzahl der Injektionen nach dem ersten Jahr</b>            Entsprechend der Zulassung wird „die Behandlung mit Eylea [...] mit drei Injektionen im monatlichen Abstand initiiert, gefolgt von einer Injektion alle zwei Monate“ und „nach den ersten 12</p>	<p>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.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Monaten der Behandlung mit Eylea kann das Behandlungsintervall basierend auf dem funktionellen und morphologischen Verlauf verlängert werden. In diesem Fall sollte das Kontrollintervall durch den behandelnden Arzt festgesetzt werden, dieses kann häufiger sein, als das Injektionsintervall.“ (20) Das bedeutet, dass auch nach dem ersten Jahr höchstens alle zwei Monate eine Injektion erfolgt, d.h. maximal 6 Injektionen pro Jahr anfallen. Wenn der behandelnde Arzt basierend auf dem funktionellen und morphologischen Verlauf das Behandlungsintervall verlängert, sinkt die Anzahl an Injektionen pro Jahr entsprechend. Entgegen der Einschätzung des IQWiG, dass es „keine ausdrückliche Beschränkung der Anzahl der Injektionen gibt“ (siehe Abschnitt 7.4), ist entsprechend der Zulassung nicht vorgesehen, dass der behandelnde Arzt nach dem ersten Jahr das Intervall zwischen zwei Injektionen verkürzen kann, so dass in keinem Fall eine höhere Zahl als 6 Injektionen pro Jahr anfallen kann.</p> <p><u>Fazit:</u> Da es sich bei der altersabhängigen Makuladegeneration um eine chronische Erkrankung handelt, die eine kontinuierliche Behandlung erfordert, kann es nach dem ersten Jahr der Behandlung mit Aflibercept zu mindestens einer bis maximal sechs Injektionen pro Jahr kommen.</p>	<p>Nach den ersten 12 Monaten der Behandlung kann das Injektionsintervall basierend auf dem funktionellen und morphologischen Verlauf verlängert werden. Somit sind von 1 bis zu 6 Injektionen in den Folgejahren erforderlich.</p>
<p><b>2.4. Zusammenfassung</b></p> <p>Mit den Zulassungsstudien ist belegt, dass Aflibercept eine „Stabilisierung der Sehfähigkeit (Visusstabilisierung) nach einer initialen Sehverbesserung“ (1) erreicht. Entsprechend der Vor-</p>	<p>Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Behandlungsschemata als Berechnungsgrundlage herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gaben der Fachinformation sind dazu im ersten Jahr (bis zu) 7 Injektionen und danach zwischen 1 und 6 Injektionen pro Jahr erforderlich.</p>	
<p><b>3. Bewertung von Ranibizumab auf Basis der „best verfügbaren Evidenz“</b></p>	
<p><b>3.1. Vorbemerkung</b>            Dem Gesetzgeber war bei der Einführung des AMNOG bewusst, dass zum Zeitpunkt der Markteinführung nur eine begrenzte Evidenz zur Bewertung herangezogen werden kann. So heißt es in der Begründung zum AMNOG: „Die pharmazeutischen Unternehmer reichen dem Gemeinsamen Bundesausschuss zur Markteinführung ein Dossier zu Nutzen und Kosten ein. Dies können insbesondere die Phase III-Studien des Zulassungsverfahrens sein, die gegebenenfalls in Abstimmung mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss beziehungsweise dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen um weitere Studien ergänzt werden.“ (27) Dementsprechend steht auch in der Verfahrensordnung des G-BA: „Können zum Zeitpunkt der Bewertung valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen, erfolgt die Bewertung auf Grundlage der best verfügbaren Evidenz unter Berücksichtigung der Studienqualität mit Angabe der Wahrscheinlichkeit für den Beleg eines Zusatznutzens.“ (28)</p>	<p>Die Position des G-BA zu den in der Vorbemerkung 3.1 adressierten Sachverhalten sind bei den folgenden untergeordneten Gliederungsabschnitten des Abschnitts 3 Bewertung von Ranibizumab auf Basis der „best verfügbaren Evidenz“ der Stellungnahme der Bayer Vital GmbH dargestellt.</p>
<p><b>3.2. Methodische Bewertung</b>            Bereits im Beratungsantrag wurde von BAYER dargestellt, dass im September 2011 ein neues, auf Visusstabilität basierendes</p>	<p>Die im Dossier vorgelegte sog. „beste verfügbare Evidenz“ ist nicht zur Beantwortung der Fragestellung geeignet, denn der vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte „deskriptive indirekte Vergleich“ er-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anwendungsschema für Ranibizumab zugelassen wurde, für das keine Studie der Evidenzstufe I identifizierbar ist. Die Geschäftsstelle des G-BA verwies darauf, „<u>dass der komplexe Sachverhalt von vorhandener Studienlage und nicht kongruentem Zulassungstext durchaus bekannt ist, sich hierbei jedoch über die Bindungswirkung der Zulassung nicht hinweggesetzt werden kann</u>“, der „G-BA ... nur berechtigt und verpflichtet [ist], die Studien zu berücksichtigen, die Relevanz für den zulassungsgemäßen Einsatz ... haben“ und dass „sollte keine Studie der Evidenzstufe I identifizierbar sein, in der das in der Zulassung angegebene Dosierungsschema zur Anwendung kam, ... <u>auf die best verfügbare Evidenz zurückzugreifen</u>“ ist (29).</p> <p>Dazu im Widerspruch steht die Einschätzung des IQWiG: „Allein aus der Tatsache, dass keine Studien im aktuellen Zulassungsstatus von Ranibizumab vorliegen, <u>kann nicht abgeleitet werden, dass auf methodisch unzureichende Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens zurückgegriffen werden kann</u>. Dem pU wird gefolgt, dass Studien, in denen Ranibizumab nicht im aktuellen Zulassungsstatus eingesetzt wurde, nicht zur Nutzenbewertung herangezogen werden können.“ (1). Diese Bewertung ist vollumfänglich durch das IQWiG-Methodenpapier gedeckt, in dem es heißt: „In der Regel sind RCTs zur Evaluation von Arzneimitteln möglich und praktisch durchführbar. Das Institut lässt daher in der Regel RCTs in die Nutzenbewertung von Arzneimitteln einfließen. Nur in begründeten Ausnahmefällen wird auf nicht randomisierte Interventionsstudien oder Beobachtungsstudien zurückgegriffen.“ (25)</p>	<p>füllt nicht die Anforderungen an einen adjustierten indirekten Vergleich. So werden Studienarme verschiedener Studien nicht zueinander in Beziehung gesetzt. Der pharmazeutische Unternehmer nimmt stattdessen eine Nutzen-Schaden-Abwägung vor, die nicht endpunktbezogen ist. Die Bewertung patientenrelevanter Endpunkte ist aber notwendig, um eine Abwägung von positiven und negativen Effekten vornehmen zu können. Der vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte „deskriptive indirekte Vergleich“ ist für die Bewertung des Zusatznutzens daher nicht verwendbar.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wenn aber ein Vergleich gegen ein nicht zugelassenes Anwendungsschema von Ranibizumab, zu dem Studien höchster Evidenz vorliegen, nicht erlaubt ist, das Einreichen der best verfügbaren, in der Einschätzung des IQWiG jedoch unzureichende Daten allerdings auch nicht berücksichtigt werden können, würde es BAYER unmöglich gemacht, ein Dossier einzureichen, das den formalen Anforderungen entspricht.</p> <p>Die Verfahrensordnung des G-BA lässt dies nicht zu und ist für diesen Fall eindeutig: „Sofern es unmöglich oder unangemessen ist, Studien höchster Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern, sind mit besonderer Begründung des pharmazeutischen Unternehmers Nachweise der best verfügbaren Evidenzstufe einzureichen. Darüber hinaus hat er darzulegen, inwieweit die von ihm als best verfügbar eingereichte Evidenz zum Nachweis eines Zusatznutzens geeignet ist. Die Anerkennung des Zusatznutzens auf Grundlage von Unterlagen einer niedrigeren Evidenzstufe bedarf jedoch umso mehr einer Begründung, je weiter von der Evidenzstufe I abgewichen wird.“ (28)</p> <p>BAYER hat im Dossier nachvollziehbar dargestellt,</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- dass für BAYER die Durchführung einer direkten Vergleichsstudie gegen das zugelassene Anwendungsschema von Ranibizumab nicht möglich war</li></ul> <p>und</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- dass keine Studien mit einer Evidenz der Stufen I, II, III oder IV für die zweckmäßige Vergleichstherapie vorliegen, auf deren Basis BAYER einen indirekten Vergleich hätte durchführen können.</li></ul>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dies wird vom IQWiG in der Dossierbewertung auch mehrfach bestätigt (1), bspw. auf Seite 14, Zeile 18</p> <p>„<u>Da es keine relevanten Studien mit Ranibizumab gibt</u>, in denen der Wirkstoff entsprechend der Zulassung, d. h. abhängig vom Erreichen eines stabilen Visus, eingesetzt wurde, wählt der pU das nachfolgend beschriebene Vorgehen.“</p> <p>oder auf Seite 19, Zeile 14</p> <p>„Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Aflibercept eingesetzt, da laut pU keine Studien vorlagen, in denen Ranibizumab im aktuellen Zulassungsstatus eingesetzt wurde (siehe Modul 4, Abschnitt 4.5.1). <u>Diese Begründung ist nachvollziehbar.</u>“</p> <p><u>Fazit:</u> Damit ist aus Sicht von BAYER ausreichend begründet, dass in diesem Bewertungsverfahren außergewöhnlich weit von der Evidenzstufe I abgewichen werden muss und der von BAYER vorgelegte „CHMP variation assessment report“ (14) zu Ranibizumab als best verfügbare Evidenz zu berücksichtigen ist.</p> <p>Zusammenfassend stellt BAYER fest, dass auf Basis einer den formalen Anforderungen des G-BA entsprechenden bibliographische Recherche, keine Studie oder Fallserie mit Ranibizumab im zugelassenen Anwendungsschema zu identifizieren ist und dass damit auch kein Hinweis oder Anhaltspunkt vorliegt, dass das therapeutische Ziel der Visusstabilisierung mit Ranibizumab im zugelassenen Anwendungsschema erreichbar ist.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>3.3. Wahl des richtigen Komparatorarms</b></p> <p>Bedauerlicherweise ist aufgrund der Dossierbewertung des IQWiG in der deutschen und internationalen Presse der Eindruck entstanden, dass BAYER bei der Planung seiner Zulassungsstudien den falschen, nicht zugelassenen Komparatorarm in seinen Studien verwendet habe (30-32) und dass Aflibercept gegenüber Ranibizumab „nicht genügend Nutzen“ belegt habe (33).</p> <p>Dabei hat BAYER eine aufwändige bibliographische Recherche durchgeführt, um eine Studie oder Fallserie zu finden, in der die zweckmäßige Vergleichstherapie in ihrem zugelassenen Anwendungsschema untersucht worden ist. Das Ergebnis der im Nutzendossier dargestellten Recherche war, dass eine solche Studie bisher nicht durchgeführt worden ist. Wenn eine solche Studie noch nicht einmal vom Zulassungsinhaber durchgeführt worden ist, um den Nutzen seines Arzneimittels darzustellen, hält BAYER es für das falsche Signal, dass alleine für die deutsche Nutzenbewertung eine solche Studie gerade vom pharmazeutischen Unternehmer des neu auf den Markt kommenden Wirkstoffs gefordert wird. Oder wird hier tatsächlich gefordert, dass BAYER eine bessere Studienevidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie generieren soll, als der pharmazeutische Unternehmer, der die zweckmäßige Vergleichstherapie vertreibt?</p> <p>BAYER hat – entsprechend der internationalen Anforderungen nach Vergleich gegen möglichst einen aktiven Komparator – ein Studienprogramm abgeschlossen, das die gleichwertige Wirk-</p>	<p>Die Methodik, nach der der Zusatznutzen darzulegen und nachzuweisen ist, bestimmt sich nach den Standards der evidenzbasierten Medizin und der Gesundheitsökonomie (vgl. § 7 Abs. 2 Satz 5 AM-NutzenV). Ausgehend hiervon hat der G-BA in Anlage II Modul 4 zum 5. Kapitel VerfO die Anforderungen an eine den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin entsprechende Bewertung des Nutzens eines Arzneimittels, insbesondere unter dem Gesichtspunkt des Nachweises des Zusatznutzens eines Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, festgelegt. Dementsprechend bestimmt 5. Kap. § 9 Abs. 2 VerfO, dass die Daten zu den verpflichtenden Angaben im Dossier, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, entsprechend der in den Modulen 1 bis 5 und damit auch der in Modul 4 festgelegten Anforderungen aufzubereiten und einzureichen sind.</p>



Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>samkeit von Aflibercept in seinem zugelassenen Anwendungsschema gegen das nachgewiesene wirksamste Anwendungsschema von Ranibizumab, nämlich in der fix monatlichen Anwendung (siehe Modul 3.2.1, Seite 47 bis 66, des Nutzendossiers, siehe Abschnitt 1.2 und (9-11)) geprüft und bestätigt hat. Das fix monatliche Anwendungsschema ist auch das in zahlreichen Nicht-EU-Ländern zugelassene bzw. bevorzugte Schema, wie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- USA: „Lucentis is recommended to be administered by intravitreal injection once a month. <u>Although not as effective, patients may be treated with three monthly doses followed by less frequent dosing with regular assessment.</u>“ (12),</li> <li>- Australien: „Lucentis is given monthly. The interval between two doses should not be shorter than 1 month. <u>Although less effective, treatment might be reduced to one injection every 3 months after the first three injections</u> (e.g. if monthly injections are not feasible) but, compared to continued monthly doses, dosing every 3 months may lead to an approximate 5-letter (1-line) loss of visual acuity benefit, on average, over the following nine months. Patients should be evaluated regularly.“ (34) oder</li> <li>- Schweiz: „<u>Ist die längerfristige Durchführung von monatlichen Injektionen nicht möglich, kann die Behandlung mit Lucentis in 2 Phasen unterteilt werden.</u> In der ersten Phase (Ladephase) erfolgt die Behandlung monatlich, bis der maximale Visus erreicht wird, d.h. wenn der Visus unter Lucentisbehandlung bei drei aufeinanderfolgenden monatlichen</li> </ul>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kontrolluntersuchungen stabil ist. In der 2. Phase (Erhaltungsphase) ist die Behandlung wieder aufzunehmen, wenn ein erneuter Visusverlust durch feuchte AMD festgestellt wurde und fortzusetzen, bis der Visus unter Lucentisbehandlung bei drei aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrolluntersuchungen stabil ist.“ (35)</p> <p>Darüber hinaus hat auch die EMA das Entwicklungsprogramm gegen den Goldstandard der zweckmäßigen Vergleichstherapie in fix monatlicher Behandlung unterstützt: „The development plan of the anti-VEGF treatment Eylea is satisfactory and in agreement with the historical development of other treatments for Wet AMD. As Ranibizumab (Lucentis) is currently the gold standard therapy for patients suffering from wet AMD, it was selected as comparator in the pivotal non-inferiority studies.“ (26)</p> <p>Insofern haben BAYER und sein Entwicklungspartner REGENERON in ihren Zulassungsstudien Aflibercept gegen den richtigen Komparator im richtigen Anwendungsschema untersucht (siehe dazu auch Abschnitt 6.71).</p> <p><u>Fazit:</u> Es sollte dem besonderen Sachverhalt Rechnung getragen werden,</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- dass es sich bei der zugelassenen Empfehlung der zweckmäßigen Vergleichstherapie um eine nicht nur von BAYER sondern bisher von niemandem in Studien oder Fallserien untersuchte Anwendung handelt,</li><li>- dass BAYER zwei den internationalen Anforderungen entsprechende Studien gegen den internationalen Goldstandard durchgeführt hat</li></ul>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dass es für BAYER unethisch wäre, eine Studie durchzuführen, bei der billigend in Kauf genommen würde, dass Patienten im Komparatorarm ihre Sehfähigkeit verlieren, obwohl es Anwendungsschemata des Komparators gibt, für das belegt ist, dass dies vermieden werden kann.</li> </ul>	
<p><b>3.4. Formale Bewertung</b></p> <p>Auch wenn BAYER die mathematische Simulation im „CHMP variation assessment report“ (14) zu Ranibizumab im Dossier entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA (28) als Evidenzstufe V („Bericht von Expertenkomitees“) klassifiziert hat, hat dieses Dokument einen zulassungsrelevanten formalen Charakter.</p> <p>Die Zulassungsänderung von Ranibizumab im Jahr 2011 war eine sog. „Typ II Variation“, also eine „Änderung, bei der es sich nicht um eine Erweiterung handelt und die umfangreiche Folgen für die Qualität, Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit des betreffenden Arzneimittels haben kann.“ (36) Im Gegensatz zu Typ-I-Änderungen, bei denen die EMA den Erhalt einer Mitteilung des pharmazeutischen Unternehmers nur bestätigt, hat die EMA bei Typ-II-Änderungen innerhalb von 60 Tagen nach Empfang eines gültigen Antrags dazu ein Gutachten abzugeben und kann vom Unternehmer auch verlangen, dass er innerhalb einer festgelegten Frist zusätzliche Informationen vorlegt. Die Studienauswertungen, die in einem Gutachten der EMA erwähnt werden, können deshalb auch auf Daten und Berechnungen des</p>	<p>Die im Dossier vorgelegte sog. „beste verfügbare Evidenz“ ist nicht zur Beantwortung der Fragestellung geeignet, denn der vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte „deskriptive indirekte Vergleich“ erfüllt nicht die Anforderungen an einen adjustierten indirekten Vergleich. So werden Studienarme verschiedener Studien nicht zueinander in Beziehung gesetzt. Der pharmazeutische Unternehmer nimmt stattdessen eine Nutzen-Schaden-Abwägung vor, die nicht endpunktbezogen ist. Die Bewertung patientenrelevanter Endpunkte ist aber notwendig, um eine Abwägung von positiven und negativen Effekten vornehmen zu können.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>pharmazeutischen Unternehmers beruhen. Diese sind nicht unbedingt unabhängig publiziert, jedoch durch die heutige Rechtsauffassung auch nicht mehr als „intern“ oder „geheim“ zu verstehen, sondern als öffentlich zugängliche Informationen zu sehen.</p> <p>„Zur Erstellung seines Gutachtens</p> <p>a) muss der Ausschuss für Humanarzneimittel prüfen, ob die gemäß Artikel 6 vorgelegten Angaben und Unterlagen den Anforderungen der Richtlinie 2001/83/EG entsprechen, und prüfen, ob die in der vorliegenden Verordnung genannten Bedingungen für die Erteilung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen erfüllt sind;</p> <p>b) [...]</p> <p>c) kann der Ausschuss für Humanarzneimittel den Antragsteller auffordern, die mit dem Antrag vorgelegten Unterlagen innerhalb einer bestimmten Frist zu vervollständigen. ...“ (37)</p> <p>Es wird also deutlich, dass es sich bei dem von BAYER als best verfügbare Evidenz vorgelegten Gutachten der EMA nicht mehr um Daten oder eine „Simulation des Herstellers von Ranibizumab“ (1) handelt, sondern um Feststellungen der europäischen Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit eines Arzneimittels. Im Zusammenhang der Bewertung von relevanten Fragen zu Arzneimitteln kann dem der Zulassungsentscheidung der EMA zugrunde liegenden Gutachten durchaus ein höherer wissenschaftlicher Stellenwert beigemessen werden, als beispielsweise die Prüfung durch „Peer-Reviewer“ eines renommierten Journals.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Fazit:</u> Da entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA die Basis der Nutzenbewertung – neben der Bewertung von klinischen Studien nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin – „die arzneimittelrechtliche Zulassung, die behördlich genehmigten Produktinformationen sowie Bekanntmachungen von Zulassungsbehörden“ sind, ist der von BAYER vorgelegte „CHMP variation assessment report“ zu Ranibizumab, d.h. das Gutachten der EMA, nicht nur als best verfügbare Evidenz, sondern explizit auch als Teil der „arzneimittelrechtlichen Zulassung“ und „Bekanntmachung von Zulassungsbehörden“ zu berücksichtigen.</p>	
<p><b>3.5. Konsequenzen für die Nutzenbewertung von Ranibizumab</b>            BAYER hat in seinem Nutzendossier der Situation Rechnung getragen, dass in diesem besonderen Fall nicht ein Zusatznutzen gegen „<u>die</u> zweckmäßige Vergleichstherapie“ sondern gegen „die zweckmäßige Vergleichstherapie <u>in ihrer zugelassenen Anwendung</u>“ zu belegen ist.            Wie schwierig die Differenzierung zwischen „der zweckmäßigen Vergleichstherapie“ und „der zweckmäßigen Vergleichstherapie in ihrer zugelassenen Anwendung“ ist, zeigt sich auch in der vom G-BA durchgeführten „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ zu Aflibercept (38). Die Recherche hat 154 Quellen ergeben, von denen 16 in die synoptische Evidenzübersicht eingeschlossen wurden. Die neueste zur Bestimmung</p>	<p>Bezüglich der mit dem Dossier vorgelegten Evidenz s. Position des G-BA zu Gliederungsabschnitt 3.4 der Stellungnahme der Bayer Vital GmbH.</p> <p>Für die Anwendungshäufigkeit von Aflibercept und der zweckmäßigen Vergleichstherapie gilt, dass die in den Fachinformationen empfohlenen Behandlungsschemata als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet wurden.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der zweckmäßigen Vergleichstherapie eingeschlossene Quelle wurde im September 2011 veröffentlicht, betrachtete allerdings nur die Raten von schwerwiegenden unerwünschten Nebenwirkungen unter Anti-VEGF-Therapie (39). Die neueste eingeschlossene Metaanalyse zu Wirksamkeitsendpunkten wurde im Juni 2011 elektronisch publiziert (40), also zu einem Zeitpunkt, zu dem die Aktualisierung der Anwendungsempfehlung von Ranibizumab noch nicht bekannt war.</p> <p>Es soll hier nicht in Frage gestellt werden, dass Ranibizumab <u>die</u> zweckmäßige Vergleichstherapie für Aflibercept ist. Allerdings kann die Frage, ob Ranibizumab <u>im zugelassenen Anwendungsschema</u> überhaupt eine zweckmäßige Vergleichstherapie sein kann, aufgrund dieser Recherche des G-BA nicht beantwortet werden, da die Suchkriterien darauf nicht abgestimmt waren und auch die eingeschlossenen Quellen keine Evidenz über die Zweckmäßigkeit von Ranibizumab <u>im zugelassenen Anwendungsschema</u> enthielten.</p> <p>Zusammenfassend zeigt sich zum einen, dass die begriffliche Trennung nicht einfach ist, zum anderen aber nochmals, dass eine den methodischen Anforderungen genügende Evidenz aus Studien oder Fallserien für die zweckmäßige Vergleichstherapie im zugelassenen Anwendungsschema nicht vorhanden ist.</p> <p>BAYER hat im Nutzendossier versucht, methodisch sauber und nachvollziehbar auf Basis der vorhandenen Evidenz zu argumentieren. Dies ist vom IQWiG <u>aus formalen Gründen abgelehnt</u> worden. Dem kann aus Sicht von BAYER aber <u>aus einem ebenso einfachen formalen Grund nicht gefolgt werden</u>:</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Entsprechend seines Methodenpapiers hat das IQWiG eine Nutzenbewertung nicht auf Basis der Studienlage durchzuführen, sondern auf Basis der Zulassung: „Die Beauftragung des Instituts zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln durch den G-BA erfolgt i. d. R. im Rahmen der Zulassung (Indikation, Dosierung, Gegenanzeigen, Begleitbehandlungen etc.) der zu untersuchenden Arzneimittel. Aus diesem Grund bezieht sich auch die Empfehlung des Instituts an den G-BA, die im Fazit des Berichts zur Nutzenbewertung formuliert wird, i. d. R. auf den Gebrauch der bewerteten Arzneimittel innerhalb der bestehenden Zulassung.“ (18) Wenn für eine der beiden miteinander zu vergleichenden Substanzen keine oder nur von der Zulassung abweichende Studien vorliegen, hat das Institut demnach trotzdem den Auftrag, die Nutzenbewertung im Rahmen der Zulassung vorzunehmen. Das von BAYER vorgelegte Gutachten der EMA zur geänderten Zulassung von Ranibizumab (14) ist das zentrale behördliche Dokument, in dem die bestehende Zulassung beschrieben und begründet wird (siehe Abschnitt 3.4).</p> <p>Insofern muss die Nutzenbewertung zuerst einmal auf Grundlage dieses Dokuments erfolgen. Für BAYER besteht auch kein Zweifel, dass die im Gutachten der EMA verwendeten Studien und darauf basierenden Auswertungen im Widerspruch zur aktuellen Zulassung von Ranibizumab stehen. Im Verständnis von BAYER hätte das IQWiG im Zweifelsfall projektspezifisch zu klären, wie damit umzugehen ist (18). Dies wäre dem IQWiG im vorliegenden Fall durchaus möglich gewesen, da im Gutachten der EMA zur Zulassungsänderung von Ranibizumab alle zur</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>geänderten Anwendungsempfehlung führenden Studien von Ranibizumab benannt wurden (14) und von BAYER die entsprechenden Referenzen vollumfänglich beigefügt worden sind (siehe Tabelle 4-122a in Modul 4 des Nutzendossiers).</p> <p>Wie bereits ausgeführt, bestätigt das Gutachten der EMA die direkt aus der sprachlichen Analyse der Anwendungsempfehlung ableitbaren Ergebnisse (siehe Abschnitt 1.3):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Hinsichtlich des Kriteriums „Aussetzen der Injektionen“ führt die EMA aus: „Thus, for the majority of patients, treatment interruption does not result in immediate instability and monthly treatment is not required in all patients. The CHMP acknowledged that the majority of patients that reach stability do not need continued monthly treatment.“ (14) Konkret würde eine Gruppe von über 20% der Patienten einen stabilen Visus behalten haben, wenn mit Erreichen des Stabilitätskriteriums die monatlichen Injektionen fortgesetzt worden wären. Bei dieser Gruppe ist damit mit der zugelassenen Anwendungsempfehlung eine schlechtere Wirksamkeit zu erwarten als wenn diese Gruppe weiter monatliche Injektionen erhalten würde.</li></ul>	



Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																						
<p><b>Table 5.</b> VA after treatment interruption following stability</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="300 347 353 363">Study</th> <th data-bbox="577 347 987 363">Number (%) of patients still stable at Month 4/Month 4 and 5</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" data-bbox="300 395 360 411"><b>Month 4</b></td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="300 416 367 432"><b>SUSTAIN</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="300 437 510 453">0.3 / 0.5 mg, N = 59</td> <td data-bbox="472 437 815 453">- n (%) 35 (59.3)</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="300 480 398 496"><b>MONT BLANC</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="300 501 405 517">0.5 mg, N = 27</td> <td data-bbox="472 501 815 517">- n (%) 21 (77.8)</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="300 521 360 537"><b>EXCITE</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="300 542 510 558">0.3 / 0.5 mg, N = 66</td> <td data-bbox="472 542 815 558">- n (%) 51 (77.3)</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="300 563 398 579"><b>Month 4 and 5</b></td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="300 584 376 600"><b>EXCITE (*)</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="300 604 510 620">0.3 / 0.5 mg, N = 66</td> <td data-bbox="472 604 815 620">- n (%) 40 (60.6)</td> </tr> </tbody> </table> <p>(*) quarterly treatment arms pooled  Monthly visits from Month 3 to Month 4 are included. N is the number of stable patients (at Month 3) who did not receive an injection at Month 3.  Stability at Month 3 is based on a comparison of VA (Max - Min &lt;= 3 letters) values from three consecutive monthly visits with a treatment at the first two visits, with VA assessments under at least 3 injections.  Visual acuity stability (no loss) at Month 4 is based on the difference (&lt;= 3 letters) between the maximum VA score over the previous two visits and the VA score at Month 4.  n is the number of patients meeting the VA stability (no loss) criteria.</p> <p>A majority (59-78%) of the patients who were visually stable at the time of treatment suspension (Month 3) were still stable 2 months after the last injection. Thus, for the majority of the stable patients, treatment interruption does not result in immediate instability and monthly treatment is not required in all patients.</p> <p>Abbildung 5: Anteil der Patienten mit stabiler Sehkraft nach Unterbrechung der Behandlung mit Ranibizumab (14)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hinsichtlich des Kriteriums „Wiederbeginn der Injektionen“ führt die EMA aus: „It was noted that the range (max-min) in SUSTAIN and EXCITE studies was large, i.e. some subjects with a stable VA actually gained 14 to 19 letters“, wenn die Injektionen trotz Nichtverlassen der 3-Buchstaben-Verlust-Schwelle wieder begonnen worden wäre (14). Daraus ergibt sich, dass auch diesbezüglich einige Patienten die ihnen individuell möglichen Behandlungserfolge aufgrund eines fehlenden fixen Wiederbeginns der Injektionen bzw. fehlender kontinuierlicher monatlicher Injektionen, nicht erreichen.</li> </ul>	Study	Number (%) of patients still stable at Month 4/Month 4 and 5	<b>Month 4</b>		<b>SUSTAIN</b>		0.3 / 0.5 mg, N = 59	- n (%) 35 (59.3)	<b>MONT BLANC</b>		0.5 mg, N = 27	- n (%) 21 (77.8)	<b>EXCITE</b>		0.3 / 0.5 mg, N = 66	- n (%) 51 (77.3)	<b>Month 4 and 5</b>		<b>EXCITE (*)</b>		0.3 / 0.5 mg, N = 66	- n (%) 40 (60.6)	
Study	Number (%) of patients still stable at Month 4/Month 4 and 5																						
<b>Month 4</b>																							
<b>SUSTAIN</b>																							
0.3 / 0.5 mg, N = 59	- n (%) 35 (59.3)																						
<b>MONT BLANC</b>																							
0.5 mg, N = 27	- n (%) 21 (77.8)																						
<b>EXCITE</b>																							
0.3 / 0.5 mg, N = 66	- n (%) 51 (77.3)																						
<b>Month 4 and 5</b>																							
<b>EXCITE (*)</b>																							
0.3 / 0.5 mg, N = 66	- n (%) 40 (60.6)																						

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>- Schließlich bestehen auch bei der EMA hinsichtlich eines allein Visus-basierten Reinjektionsansatzes Bedenken: „In addition, in the SUSTAIN study, a subgroup analyses based on retreatment based on VA or an increased oedema indicated that the subjects that were re-treated due to an increased oedema had better VA outcome. Although this analysis was confounded, [...] the analyses indicate that re-treatment based on VA may not be optimal.“ (14)</p> <p><u>Fazit:</u> Der von BAYER vorgelegte „CHMP variation assessment report“ (14) zu Ranibizumab ist nicht nur als best verfügbare Evidenz (siehe Abschnitt 3.4) sondern insbesondere auch</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- aus formalen Gründen als das zentrale behördliche Dokument, in dem die bestehende Zulassung beschrieben und begründet wird, und</li><li>- aufgrund der Konsistenz der enthaltenen Analysen zum sprachlichen Verständnis der Anwendungsempfehlung in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Entsprechend ist für Ranibizumab in der zugelassenen Anwendung im ersten Jahr im Durchschnitt von 8,4 Injektionen auszugehen (14).</li></ul> <p>Basierend auf einer kontinuierlichen Behandlung mit Ranibizumab sind im zweiten und den weiteren Behandlungsjahren zwischen 2 (entsprechend eines minimalen Injektionszyklus) und 12 Injektionen (bei Notwendigkeit monatlicher Injektionen) erforderlich (siehe dazu auch Abschnitte 7.13 und 9.3).</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>3.6. Evidenz zum Endophthalmitisrisiko</b></p> <p>In der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ zu Aflibercept (38) zitiert der G-BA aus einem 2011 veröffentlichten systematischen Review zu unerwünschten Ereignissen der Anti-VEGF Therapien (39): „Die berichteten Raten zu schwerwiegenden unerwünschten Nebenwirkungen waren niedrig. Die Evidenz ist nicht ausreichend, um Differenzen zwischen den jeweiligen Therapien festzustellen.“</p> <p>Diese Evidenzlücke besteht bis heute. Auch in der von BAYER durchgeführten bibliographischen Recherche konnte weder auf Review- noch auf Einzelstudien Ebene entsprechende Evidenz gefunden werden. BAYER hat darüber hinaus im Dossier dargestellt, dass es unangemessen gewesen wäre, von BAYER die Generierung einer Studienevidenz zu fordern, die einen Unterschied bezüglich der Endophthalmitisraten zwischen den zugelassenen Anwendungen von Aflibercept (d. h. mit 7 Injektionen im ersten Behandlungsjahr) und Ranibizumab (d. h. 8,4 Injektionen im ersten Behandlungsjahr) hätte zeigen können (siehe Seite 84 in der „Ergänzung fehlender Angaben“ zum Nutzen-dossier).</p> <p>Der Zusammenhang scheint unter Experten zu offensichtlich zu sein, als dass eine ähnlich umfassende Recherche, wie die von BAYER durchgeführte, bisher notwendig gewesen wäre:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- In einer Sicherheits- und Metaanalyse führen Schmucker et al. zu ihrer Feststellung „Although the rates for ocular safety outcomes were low, it has to be kept in mind that the cumu-</li></ul>	<p>Die im Dossier vorgelegte sog. „beste verfügbare Evidenz“ ist nicht zur Beantwortung der Fragestellung geeignet, denn der vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte „deskriptive indirekte Vergleich“ erfüllt nicht die Anforderungen an einen adjustierten indirekten Vergleich. So werden Studienarme verschiedener Studien nicht zueinander in Beziehung gesetzt. Der pharmazeutische Unternehmer nimmt stattdessen eine Nutzen-Schaden-Abwägung vor, die nicht endpunktbezogen ist. Die Bewertung patientenrelevanter Endpunkte ist aber notwendig, um eine Abwägung von positiven und negativen Effekten vornehmen zu können. Weiterhin ist unklar, was mit einem „20% besseren Nutzen-Schaden-Profil“ genau gemeint ist und welche Relevanz dieses Ergebnis für Patienten hat, die mit Aflibercept oder Ranibizumab behandelt werden. Der vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte „deskriptive indirekte Vergleich“ ist für die Bewertung des Zusatznutzens daher nicht verwendbar.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>lative risk will increase with repeated injections, i.e., for every new decision, the same risks have to be taken into account.” keine dies belegende Referenz an (41).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Die ophthalmologischen Fachgesellschaften begründen das Ziel einer möglichst geringen Zahl von Injektionen alleine mit Ergebnissen der CATT-Studie: „Als wichtiger weiterer Punkt bei der Analyse der ophthalmologischen Komplikationen zwischen den vier verschiedenen Behandlungsarmen konnte in der CATT-Studie zudem gezeigt werden, dass die PRN-Arme (im Mittel ca. 7 Injektionen in 12 Monaten) gegenüber den Behandlungsarmen mit monatlicher Injektion (12 Injektionen in 12 Monaten) ein signifikant geringeres Endophthalmitis-Risiko aufwiesen (<math>p &lt; 0.0001</math>). Dies belegt, dass eine geringere Anzahl von Injektionen für die Patienten anzustreben ist.“ (10)</li> <li>- Im mehrfach zitierten Gutachten zur Zulassungsänderung von Ranibizumab beschreibt auch die EMA diesen Zusammenhang ohne Verweis auf eine Referenz: „However, with this dosing regimen, it cannot be excluded, that more injections will be required [...], and consequently <u>the risks may increase</u>.“ Und im Weiteren: „Overall, [...] the benefit is considered to outweigh <u>the increased risk</u> in case of a potential increase in the number of injections.“ (14)</li> </ul> <p><u>Fazit:</u> Vor dem Hintergrund des offensichtlichen Expertenkonsens hält BAYER es für wichtig, dem G-BA zum Risiko von Endophthalmitiden in Zusammenhang mit intravitrealen Injektionen die best verfügbare Evidenz vorzulegen, damit der G-BA auf dieser Basis entscheiden kann, ob ein bisher</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nicht durch Studien belegter Zusammenhang besteht und ob das aus den Studien extrapolierte Risiko patientenrelevant ist.</p>	
<p><b>3.7. Zusammenfassung</b></p> <p>Bereits im Beratungsantrag wurde von BAYER dargestellt, dass für Ranibizumab im September 2011 ein geändertes, erneut auf Visusstabilität basierendes Anwendungsschema zugelassen wurde, für das keine Studie der Evidenzstufe I identifizierbar ist. „Bezüglich der Frage, welche Studien seitens des G-BA für sinnvoll erachtet werden, um einen adäquaten Vergleich zwischen Ranibizumab und Aflibercept durchzuführen“ wurde von der Geschäftsstelle „darauf verwiesen, dass im Rahmen des Beratungsgespräches keine Vorprüfung von Daten im Hinblick auf eine zukünftige Dossiereinreichung stattfindet“, dass aber „sollte keine Studie der Evidenzstufe I identifizierbar sein, in der das in der Zulassung angegebene Dosierungsschema zur Anwendung kam, [...] auf die best verfügbare Evidenz zurückzugreifen“ ist.</p> <p>BAYER ist dieser Vorgabe gefolgt und hat im Rahmen einer den formalen Anforderungen entsprechenden bibliographischen Recherche den Nachweis erbracht, dass keine Studie oder Fallserie publiziert worden ist, in der das zugelassene Anwendungsschema von Ranibizumab untersucht wurde.</p> <p>BAYER hat das relevante Gutachten der EMA (<a href="#">14</a>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- als das zentrale behördliche Dokument, in dem die bestehende Zulassung beschrieben und begründet wird,</li> </ul>	<p>Bezüglich der Zusammenfassung (Gliederungsabschnitt 3.7 der Stellungnahme der Bayer Vital GmbH) s. Position des G-BA zu den Abschnitten 3.4, 3.5 und 3.6 der Stellungnahme.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li>- als einzige und damit best verfügbare Evidenz, aus der sich Aussagen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Ranibizumab ableiten lassen, und</li><li>- aufgrund der Konsistenz der enthaltenen Analysen zum sprachlichen Verständnis der zugelassenen Anwendungsempfehlung</li></ul> vorgelegt, da es aus diesen formalen Gründen relevanter Ausgangspunkt der Nutzenbewertung von Aflibercept im Vergleich zu Ranibizumab sein muss.	
<b>4. Anspruch der Versicherten auf Aflibercept ab Markteinführung</b>	
<p><b>4.1. Vorbemerkung</b></p> <p>Als das AMNOG verabschiedet wurde, stand dabei im Vordergrund, dass</p> <p>„1. den Menschen [...] im Krankheitsfall die besten und wirksamsten Arzneimittel zur Verfügung stehen“,</p> <p>„2. die Preise und Verordnungen von Arzneimitteln [...] wirtschaftlich und kosteneffizient sein“ und</p> <p>„3. verlässliche Rahmenbedingungen für Innovationen, die Versorgung der Versicherten und die Sicherung von Arbeitsplätzen geschaffen werden“ müssen. <a href="#">(27)</a></p> <p>BAYER hat mit der Erstellung und Einreichung eines ausführlichen Dossiers die Voraussetzungen geschaffen, dass für Aflibercept auf Basis des derzeit best verfügbaren Wissens der (Zusatz)Nutzen bewertet sowie ein Rabatt auf den Herstellerabgabepreis und damit ein wirtschaftlicher Preis verhandelt werden kann.</p>	<p>Die unter den Gliederungspunkten 4.1 bis 4.6 der Stellungnahme der Bayer Vital GmbH dargestellten Argumente bezüglich der Versorgungssituation haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung, da diese die Bewertung des Zusatznutzens nicht betreffen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Allerdings haben die ersten Monate nach Markteinführung von Aflibercept gezeigt, dass der freie Marktzugang eingeschränkt ist und einigen Versicherten der Anspruch auf Aflibercept verwehrt wird. Dieser Anspruch auf zugelassene Arzneimittel sollte durch das AMNOG entsprechend seiner Begründung gerade nicht eingeschränkt werden.</p> <p>BAYER hatte in Modul 3.3.6 des Nutzendossiers dargestellt, dass für die Beschreibung der Versorgungssituation und der für Aflibercept zu erwartende Versorgungsanteile keine ausreichenden Daten vorliegen. BAYER war deshalb davon ausgegangen, dass grundsätzlich die gesamte Patientenpopulation in Frage kommt (siehe Abschnitt 7.14). Die im Folgenden zitierten Fälle widerlegen diese Annahme.</p> <p>Es sei darauf hingewiesen, dass es für jeden der im Folgenden beschriebenen konkreten Musterbeispiele jeweils eine Vielzahl gleichartiger Fälle gibt. Da es sich also um in vermehrtem Umfang auftretende Konstellationen handelt, könnte dies einen durchaus relevanten Einfluss auf die zu erwartenden Versorgungsanteile haben. BAYER hält diesen Sachverhalt sowohl für die Nutzenbewertung als auch die sich daran anschließende Rabattverhandlung nach § 130b SGB V für so relevant, dass er im Rahmen dieser Stellungnahme dargestellt werden sollte.</p>	
<p><b>4.2. Ablehnung trotz gesicherter Diagnose</b></p> <p>So wurde in einem Gutachten die Erstattung für einen mehrfach mit Ranibzumab vorbehandelten Patienten, bei dem jetzt die Behandlung mit Aflibercept beantragt wurde, mit der Begrün-</p>	<p>Die unter den Gliederungspunkten 4.1 bis 4.6 der Stellungnahme der Bayer Vital GmbH dargestellten Argumente bezüglich der Versorgungssituation haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung, da diese die Bewertung des Zusatznutzens nicht betreffen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dung abgelehnt, dass</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- sich aus der Fachinformation zu Aflibercept nicht eindeutig ergab, ob es zur Behandlung der AMD erprobt sei,</li><li>- die vorhandenen Daten keine zuverlässige Aussage zu Wirksamkeit, Verträglichkeit und Wirtschaftlichkeit von Aflibercept bei einem Wechsel des Wirkstoffs erlaubten und</li><li>- sich aus den vorgelegten Unterlagen die Wirksamkeit der bisherigen Ranibizumab-Therapie und die Erfolgsaussichten einer weiteren Behandlung nicht beurteilen ließen (42).</li></ul> <p>Ergänzend wies der Gutachter darauf hin, dass „die Krankheit nach Art und Schwere qualitativ einer potentiell lebensbedrohlichen Erkrankung gleichzusetzen“ ist und „hier eine notstandsähnliche Situation entsprechend der Beschlussfassung des Bundesverfassungsgerichtes zu vermuten“ war.</p> <p>Diese Ausführungen sind in mehrfacher Hinsicht bemerkenswert. An dieser Stelle soll allerdings die Ablehnung der Erstattung alleine mit einer Bewertung des IQWiG beantwortet werden: „Aus der Zulassung [von Aflibercept] ergibt sich nicht, dass eine Vorbehandlung der Patienten nicht möglich ist.“ (1)</p> <p>Ergänzend sei darauf hingewiesen, dass – im Gegensatz zur Beantragung einer Wiederbehandlung mit Ranibizumab – bei Aflibercept alleine die gesicherte Diagnose ausreichend für eine Behandlung ist und – im Gegensatz zur Anwendung von Ranibizumab – insbesondere keine weitere Begründungen anhand funktioneller oder morphologischer Verlaufskriterien erforderlich sind.</p> <p><u>Fazit:</u> Aflibercept ist zur Behandlung der neovaskulären (feuch-</p>	



Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) bei Erwachsenen, ohne Einschränkung auf vor- oder nicht vorbehandelte Patienten, zugelassen (20). Somit sollten bei gesicherter Diagnose der Einsatz und die Erstattung von Aflibercept gewährleistet sein.</p>	
<p><b>4.3. Verzögerung der Erstattungsentscheidung</b></p> <p>Aus Sicht der Patienten wird die Feststellung, dass die feuchte AMD nach Art und Schwere qualitativ einer potentiell lebensbedrohlichen Erkrankung gleichzusetzen ist, eine wichtige Argumentationshilfe für eine schnelle und unbürokratische Erstattungsentscheidung sein.</p> <p>In Kontrast dazu steht der Fall eines ebenfalls mit Ranibizumab vorbehandelten Patienten (43), bei dem</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- der behandelnde Arzt <u>am 21.12.2012</u> einen Antrag auf Kostenerstattung für Aflibercept gestellt hatte,</li> <li>- die Krankenkasse <u>am 9.1.2013</u> ein Gutachten beauftragt hatte,</li> <li>- <u>am 14.1.2013</u> die Indikation für eine Behandlung mit Aflibercept abgelehnt wurde („der OCT-Befund kann mit einer aktiven CNV korrelieren, beweisend ist er nicht“) und ebenfalls die Behandlung mit Ranibizumab nicht empfohlen wurde („ein Visusverlauf gemäß Fachinformation zur Behandlung der AMD mit Lucentis liegt nicht vor“) und</li> <li>- die Krankenkasse <u>am 18.1.2013</u> die Behandlung nicht befürwortet und dem Patienten mitgeteilt hatte, dass eine Entscheidung über die Kostenzusage „erst nach Übersendung</li> </ul>	<p>Die unter den Gliederungspunkten 4.1 bis 4.6 der Stellungnahme der Bayer Vital GmbH dargestellten Argumente bezüglich der Versorgungssituation haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung, da diese die Bewertung des Zusatznutzens nicht betreffen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der erforderlichen Unterlagen getroffen werden“ konnte. Dieser Fall ist nicht nur deshalb bemerkenswert, weil auch vier Wochen nach Antragstellung keine den Visusverlust verhindernde Lösung für den sich in einer Notlage befindlichen Patienten angeboten wurde, sondern weil auch hier entgegen der Fachinformation die gesicherte Diagnose einer feuchten Makuladegeneration nicht für eine Behandlungsempfehlung ausreichte und stattdessen zusätzlich eine Fluoreszenzangiografie angefordert wurde.</p> <p><u>Fazit:</u> Aflibercept ist zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) bei Erwachsenen, ohne Einschränkung auf morphologische Befundkonstellationen zugelassen (20). Somit sollten bei gesicherter Diagnose der Einsatz und die Erstattung von Aflibercept gewährleistet sein – und zur Vermeidung eines irreparablen Verlusts der Sehschärfe unverzüglich erfolgen können (15-17).</p>	
<p><b>4.4. Ablehnung des zugelassenen Anwendungsschemas</b></p> <p>In einer nicht unerheblichen Zahl von Fällen wurde Ärzten, die für eine zulassungskonforme Umstellung ihrer Patienten auf Aflibercept für das erste Jahr 7 Injektionen beantragt hatten, nur 3 Injektionen (44) oder in seltenen Fällen sogar nur 2 Injektionen (45) genehmigt.</p> <p>Abgesehen davon, dass beides nicht der Zulassung von Aflibercept entspricht, würde die Genehmigung von 2 Injektionen auch nicht der Zulassung von Ranibizumab entsprechen, denn</p>	<p>Die unter den Gliederungspunkten 4.1 bis 4.6 der Stellungnahme der Bayer Vital GmbH dargestellten Argumente bezüglich der Versorgungssituation haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung, da diese die Bewertung des Zusatznutzens nicht betreffen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eine Wiederbehandlung mit Ranibizumab erfordert „<u>mindestens</u> zwei Injektionen“ (6).</p> <p><u>Fazit:</u> Aflibercept ist zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) bei Erwachsenen, zugelassen (20). Somit sollte bei gesicherter Diagnose der Einsatz und die Erstattung von Aflibercept ohne zeitliche oder numerische Einschränkung gewährt werden. Mit der begrenzten Genehmigung auf <u>genau</u> zwei Injektionen ist sogar mit keinem der zugelassenen VEGF-Hemmer eine zulassungskonforme zur Visusstabilisierung führende Anwendung möglich.</p>	
<p><b>4.5. Diskriminierung durch finanzielle Anreize</b></p> <p>Schließlich gibt es auch Fälle, in denen die Behandlung mit Aflibercept in diskriminierender Weise verhindert wird. Beispielfhaft sei hier die Fallkonstellation eines Arztes mit zwei bei der gleichen Krankenkasse versicherten Patienten geschildert.</p> <p>Im Februar stellte der Arzt zuerst für einen seiner Patienten einen Antrag auf Kostenübernahme für Aflibercept (46), zwei Tage später für einen anderen Patienten einen Antrag für Ranibizumab (47).</p> <p>Während der Arzt aber für eine Behandlung mit Aflibercept eine Vergütung in Höhe von 153,63 Euro für die Injektion erhalten sollte und die Kosten für die Nachbehandlung bereits in der Quartalspauschale enthalten sein sollten, wären ihm – trotz der für die Krankenkasse ohnehin schon um 126,44 Euro teureren Arzneimittelkosten – für eine Behandlung mit Ranibizumab alle</p>	<p>Die unter den Gliederungspunkten 4.1 bis 4.6 der Stellungnahme der Bayer Vital GmbH dargestellten Argumente bezüglich der Versorgungssituation haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung, da diese die Bewertung des Zusatznutzens nicht betreffen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>in Bezug auf Haupt- und Nachbehandlung in Rechnung gestellten Beträge erstattet worden.</p> <p><u>Fazit:</u> BAYER sind ähnliche Fälle von Ärzten und Patienten mit der Frage weitergeleitet worden, warum durch finanzielle Fehlanreize der freie Marktzugang für Aflibercept eingeschränkt wird und einigen Versicherten der Anspruch auf Aflibercept verwehrt wird. Auch wenn BAYER versucht, sich in Einzelfällen für die betroffenen Ärzte und Patienten einzusetzen, ist diese Frage nur von der Selbstverwaltung zu beantworten und soll deshalb hiermit an den G-BA weitergeleitet sein.</p>	
<p><b>4.6. Zusammenfassung</b></p> <p>Die ersten Monate nach Markteinführung von Aflibercept haben gezeigt, dass der freie Marktzugang eingeschränkt ist und einigen Versicherten der Anspruch auf Behandlung mit Aflibercept verwehrt wird. Eine solche Verwehrung des Behandlungsanspruchs deckt sich nicht mit der Zielsetzung des AMNOG, den Patienten in Deutschland neue Medikamente weiterhin unmittelbar nach Zulassung zur Verfügung zu stellen. Daher sollte für die Patienten schnellstmöglich, spätestens aber mit dem Beschluss über den Zusatznutzen von Aflibercept sichergestellt werden, dass</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aflibercept zulassungskonform eingesetzt werden kann,</li> <li>- die Diagnosesicherung zu schnellem, unbürokratischem und dauerhaftem Zugang zu Aflibercept führt und</li> <li>- finanzielle Anreize nicht zu einer Diskriminierung der An-</li> </ul>	<p>Die unter den Gliederungspunkten 4.1 bis 4.6 der Stellungnahme der Bayer Vital GmbH dargestellten Argumente bezüglich der Versorgungssituation haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung, da diese die Bewertung des Zusatznutzens nicht betreffen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wendung von Aflibercept führen.</p> <p>Da es sich bei den beschriebenen Fällen nicht um Einzelfälle, sondern um in vermehrtem Umfang auftretende Konstellationen handelt, könnte dies einen durchaus relevanten Einfluss auf die zu erwartenden Versorgungsanteile haben.</p>	
<p><b>5. Anwendung bei vorbehandelten Patienten</b></p>	
<p><b>5.1. Vorbemerkung</b></p> <p>Die Therapie mit VEGF-Hemmern ist aktueller Standard in der Versorgung von Patienten mit neovaskulärer AMD (nAMD). Mit der Zulassung von Aflibercept besteht Klärungsbedarf, ob und inwieweit Aflibercept geeignet sein könnte, als therapeutische Option bei der Behandlung von Non- und suboptimalen Respondern (insbesondere bei Tachyphylaxie und bei Verlust der Bioeffektivität nach wiederholten Injektionen) eingesetzt zu werden (<a href="#">48-56</a>). Nachdem Aflibercept in den USA bereits 2011 zugelassen worden war, wurde dort bereits in verschiedenen kleinen Studien und Fallserien untersucht, welche Auswirkungen die Umstellung von Patienten mit suboptimalem Behandlungsverlauf von anderen Anti-VEGF-Substanzen auf Aflibercept hat.</p>	<p>Die unter den Gliederungspunkten 5.1 bis 5.4 der Stellungnahme der Bayer Vital GmbH dargestellten Argumente bezüglich des potentiellen Zusatznutzens von Aflibercept bei spezifischen Patientengruppen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung</p>
<p><b>5.2. Aflibercept unterscheidet sich pharmakologisch von anderen VEGF-Hemmern</b></p> <p>Aflibercept unterscheidet sich – wie auch bereits in Modul 2.1.2 des Nutzendossier beschrieben – von anderen verfügbaren Anti-VEGF-Substanzen – neben seiner längeren Wirksamkeit –</p>	<p>Die unter den Gliederungspunkten 5.1 bis 5.4 der Stellungnahme der Bayer Vital GmbH dargestellten Argumente bezüglich des potentiellen Zusatznutzens von Aflibercept bei spezifischen Patientengruppen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>durch seine speziellen Eigenschaften (56). Es besitzt eine höhere Bindungsaffinität zu allen VEGF-A-Isoformen als alle anderen Anti-VEGF-Substanzen, die bei der nAMD eingesetzt werden (56). Im Vergleich zu anderen Anti-VEGF-Substanzen bindet Aflibercept darüber hinaus PlGF und VEGF-B ebenso mit einer höheren Bindungsaffinität (56).</p>	
<p><b>5.3. Aflibercept wirkt auch bei suboptimalen Verläufen unter anderen VEGF-Hemmern</b></p> <p>Die ersten explorativen Ergebnisse aus mehreren kleinen amerikanischen Studien und Fallserien weisen darauf hin, dass eine klinische Besserung einschließlich einer Besserung der Sehschärfe eintreten kann, wenn nach einem suboptimalen Behandlungsverlauf mit anderen Anti-VEGF-Substanzen auf Aflibercept umgestellt wurde (57-59).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bei 20 mit anderen Anti-VEGF-Medikamenten vorbehandelten Patienten (im Durchschnitt 16 Injektionen) zeigte sich eine Abnahme der zentralen retinalen Dicke von 21,82 µm im ersten Monat und 60,25 µm im zweiten Monat nach dem Beginn einer Therapie mit Aflibercept (58).</li> <li>- In einer Studie mit 54 Patienten zeigte sich eine Verbesserung der zentralen Retinadicke von 351 µm auf 300 µm und des Visus von 20/50 auf 20/40 vier Wochen nach einer Aflibercept-Injektion nach vorangegangenen durchschnittlich 13 Injektionen mit anderen Anti-VEGF-Medikamenten (60).</li> <li>- In einer weiteren Studie mit 64 Patienten zeigte sich bei 30 von 60 behandelten Augen (50%) mit einer Pig-</li> </ul>	<p>Es liegen bislang keine validen Daten für Patienten vor, die mit anderen VEGF – Inhibitoren vorbehandelt wurden.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mentepithelabhebung eine signifikante Abnahme der zentralen retinalen Dicke (CRT) von mindestens 10 µm nach einem Monat follow-up nach vorangegangenen durchschnittlich 30 Injektionen mit anderen Anti-VEGF-Medikamenten (61).</p> <p>Ergebnisse weiterer Studien und Fallserien zeigen ebenfalls, dass ein signifikanter Rückgang des retinalen Ödems eintreten kann, wenn nach einem suboptimalen Behandlungsverlauf mit anderen Anti-VEGF-Substanzen auf Aflibercept umgestellt wurde (59, 62-65).</p> <p>Ergänzend hat sich gezeigt, dass Patienten, die in klinischen Studien mit Aflibercept behandelt wurden, nachdem sie vorher mit anderen Anti-VEGF-Therapien behandelt worden waren, auch über einen längeren Beobachtungszeitraum keine besonderen Sicherheitssignale aufwiesen (66-68).</p>	
<p><b>5.4. Zusammenfassung</b></p> <p>Auch wenn die Frage der Effektivität von Aflibercept weiter Gegenstand der aktuellen Forschung bleiben muss, zeigen diese ersten Ergebnisse, dass Aflibercept eine effektive Therapiealternative auch bei suboptimalen Verläufen unter anderen VEGF-Hemmern sein kann und die Zulassung von Aflibercept deshalb zurecht keine Beschränkung auf Therapie-naive Patienten enthält.</p>	





## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<b>6. Nutzenbewertung</b>		
6.1.	<p>Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept im Vergleich zu Ranibizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit altersabhängiger feuchter Makuladegeneration (AMD).</p> <p>Anmerkung: Das Ziel ist missverständlich beschrieben (siehe Abschnitt 3.5).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept im Vergleich zu <u>zugelassenen Anwendung von</u> Ranibizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit altersabhängiger feuchter Makuladegeneration (AMD).</p>	<p>§ 5 Abs. 3 der AMNutzenV stellt fest, dass für Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen ein Zusatznutzen für das jeweilige zugelassene Anwendungsgebiet nachgewiesen wird im Vergleich zu der nach § 6 bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie auf der Grundlage von Unterlagen zum Nutzen des Arzneimittels in den zugelassenen Anwendungsgebieten.</p>
6.2.	<p>Es wurde keine relevante Studie identifiziert, in der die zweckmäßige Vergleichstherapie Ranibizumab gemäß Zulassungsstatus eingesetzt wurde.</p> <p>Anmerkung: Es ist unklar, ob das IQWiG mit dieser Feststellung meint, dass <u>vom pU</u> in seinen Recherchen oder ob <u>vom IQWiG</u> während der Auftragsbearbeitung keine relevante Studie identifiziert</p>	<p>Das Argument hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung, denn 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 <u>und</u> den hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen</p>

Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wurde. Der Kontext dieser Feststellung, eingebettet zwischen „Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen“ und „Andere vom pU vorgelegte Auswertungen [...]“ deutet darauf hin, dass es sich an dieser Stelle um eine bestätigende Feststellung des IQWiG handelt. Dies wäre auch konsistent zu Ausführungen auf Seite 19, Zeile 14 des Bewertungsberichts: „Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Aflibercept eingesetzt, da laut pU keine Studien vorlagen, in denen Ranibizumab im aktuellen Zulassungsstatus eingesetzt wurde (siehe Modul 4, Abschnitt 4.5.1). <u>Diese Begründung ist nachvollziehbar.</u>“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Es wurde <u>bisher</u> keine Studie <u>oder Fallserie durchgeführt</u>, in der die zweckmäßige Vergleichstherapie Ranibizumab gemäß Zulassungsstatus eingesetzt wurde.</p>	<p>getroffen.</p>
<p><b>6.3.</b></p>	<p><u>Andere vom pU vorgelegte Auswertungen konnten nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden, weil sie keinen Vergleich des Nutzens von Aflibercept und Ranibizumab erlauben.</u></p> <p>Anmerkung: Dieser Einschätzung des IQWiG kann nicht gefolgt werden.</p> <p>1. Ausgangspunkt der Bewertung des IQWiG ist die arzneimittelrechtliche Zulassung. Feststellungen der Zulassungsbehörden, wie das vorgelegte Gutachten der EMA (14) können vom IQWiG nicht von der Bewertung ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 3.4).</p> <p>2. Da der G-BA „auf Grundlage der best verfügbaren Evidenz“ bewertet (28), kann vom G-BA in begründeten Fällen auch auf in der Einschätzung des IQWiG „methodisch unzureichende Daten zur</p>	<p>Das Argument hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung, denn 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 <u>und</u> den hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.</p>

Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ableitung eines Zusatznutzens zurückgegriffen“ (1) werden (siehe Abschnitt 3.2).</p>	
<p><b>6.4.</b></p>	<p>Hierzu gehörten neben einer nicht veröffentlichten mathematischen Simulation des Herstellers von Ranibizumab aus einem Bewertungsbericht der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) auch Hochrechnungen des pU zum Risiko für ein okulares Schadensereignis jeder intravitrealen Injektion sowie ein sogenannter „deskriptiver indirekter Vergleich“.</p> <p>Anmerkung: Die vorgelegte Referenz (14) ist formal anders zu bewerten, als es hier vom IQWiG beschrieben wird (siehe Abschnitt 3.4).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Hierzu gehörten neben <u>einem Gutachten der EMA, für das die EMA den Hersteller von Ranibizumab auffordern konnte, Informationen vorzulegen, und das mit dem Ziel erstellt wurde, die Folgen einer Zulassungsänderung auf die Qualität, Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit von Ranibizumab zu bewerten</u>, auch Berechnungen des pU zum Risiko für ein okulares Schadensereignis jeder intravitrealen Injektion sowie ein sogenannter „deskriptiver indirekter Vergleich“.</p>	<p>Die im Dossier vorgelegte sog. „beste verfügbare Evidenz“ ist nicht zur Beantwortung der Fragestellung geeignet, denn der vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte „deskriptive indirekte Vergleich“ erfüllt nicht die Anforderungen an einen adjustierten indirekten Vergleich. So werden Studienarme verschiedener Studien nicht zueinander in Beziehung gesetzt. Der pharmazeutische Unternehmer nimmt stattdessen eine Nutzen-Schaden-Abwägung vor, die nicht endpunktbezogen ist. Die Bewertung patientenrelevanter Endpunkte ist aber notwendig, um eine Abwägung von positiven und negativen Effekten vornehmen zu können. Weiterhin ist unklar, was mit einem „20% besseren Nutzen-Schaden-Profil“ genau gemeint ist und welche Relevanz dieses Ergebnis für Patienten hat, die mit Aflibercept oder Ranibizumab behandelt werden. Der vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte „deskriptive indirekte Vergleich“ ist für die Bewertung des Zusatznutzens daher nicht verwendbar.</p>
<p><b>6.5.</b></p>	<p>Weiterhin beschreibt der pU eine unveröffentlichte mathematische Simulation des Herstellers von Ranibizumab aus einem Bewertungsbericht der EMA, die mit dem Ziel erstellt wurde, das Anwendungsschema für Ranibizumab zu überarbeiten.</p> <p>Anmerkung: Die vorgelegte Referenz (14) ist formal anders zu be-</p>	<p>S. Position des G-BA zum Abschnitt 6.4 der Stellungnahme der Bayer Vital GmbH.</p>

Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>werten, als es hier vom IQWiG beschrieben wird (siehe Abschnitt 3.4).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Weiterhin <u>legt</u> der pU <u>ein Gutachten der EMA vor, für das die EMA den Hersteller von Ranibizumab auffordern konnte, Informationen vorzulegen, und das mit dem Ziel erstellt wurde, die Folgen einer Zulassungsänderung auf die Qualität, Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit von Ranibizumab zu bewerten.</u></p>	
<p><b>6.6.</b></p>	<p>Aus dieser Simulation übernimmt er die Annahme, dass die zulassungskonforme Anwendung von Ranibizumab zu im Mittel 8,4 Injektionen im ersten Jahr führt.</p> <p>Anmerkung: Die vorgelegte Referenz (14) ist formal anders zu bewerten, als es hier vom IQWiG beschrieben wird (siehe Abschnitte 3.4 und 3.5).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Aus <u>den Feststellungen der Zulassungsbehörden ergibt sich</u>, dass die zulassungskonforme Anwendung von Ranibizumab zu im Mittel 8,4 Injektionen im ersten Jahr führt.</p>	<p>Nach der Fachinformation von Ranibizumab erfolgt eine monatliche Behandlung, bis der Visus bei drei aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil bleibt. Somit sind 3 bis 12 Injektionen im ersten Behandlungsjahr erforderlich.</p>

Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
6.7.	<p>Darüber hinaus geht der pU davon aus, dass jede intravitreale Injektion das gleiche Risiko eines okularen Schadensereignisses birgt. Beispielhaft für okulare Schadensereignisse betrachtet der pU die Endophthalmitis und schätzt die mittlere Endophthalmitis-Rate „nach jeglicher intravitreal verabreichter Substanz“ auf 0,044 %.</p> <p>Anmerkung: BAYER hat diese Annahme mit mehreren publizierten Expertenmeinungen begründet (siehe Abschnitt 3.6).</p> <p>Ergänzend sei darauf hingewiesen, dass das IQWiG die Endophthalmitis-Rate aus dem am 15. Dezember 2012 eingereichten Modul 4 übernommen hat und nicht die aktualisierte Rate verwendet hat, die von BAYER ermittelt wurde, nachdem BAYER die Informationsbeschaffung entsprechend den Anforderungen des G-BA durchgeführt und in einem Ergänzungsdokument vorgelegt hat.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Darüber hinaus <u>versucht</u> der pU <u>die verschiedentlich publizierte Expertenmeinung</u>, dass jede intravitreale Injektion das gleiche Risiko eines okularen Schadensereignisses birgt, <u>mit der best verfügbaren Evidenz zu belegen</u>. Beispielhaft für okulare Schadensereignisse betrachtet der pU die Endophthalmitis und <u>ermittelt auf Basis einer bibliographischen Recherche eine</u> mittlere Endophthalmitis-Rate „nach jeglicher intravitreal verabreichter Substanz“ <u>von</u> 0,04<u>9</u> %.</p>	S. Position des G-BA zum Abschnitt 6.4 der Stellungnahme der Bayer Vital GmbH
6.8.	<p>Die Ergebnisse der VIEW-Studien widersprechen der Annahme, dass aufgrund häufigerer Injektionen unter Ranibizumab (im Mittel 8,4) als unter Aflibercept (vom pU aus der Zulassung abgeleitet 7)</p>	S. Position des G-BA zum Abschnitt 6.4 der Stellungnahme der Bayer Vital GmbH

Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>weniger durch eine intravitreale Injektion verursachte Nebenwirkungen unter Aflibercept im ersten Jahr auftraten.</p> <p>Anmerkung: Vermutlich hat sich das IQWiG bei seiner Annahme von folgender Überlegung leiten lassen: Wenn in den VIEW-Studien 12 Ranibizumab-Injektionen ein statistisch äquivalentes Sicherheitsprofil wie 7 Aflibercept-Injektionen gezeigt haben, dann müsste eine Reduzierung der Anzahl der Injektionen mit Ranibizumab von 12,3 auf 8,4 (d.h. auf die laut Gutachten der EMA im ersten Jahr durchschnittlich zu erwartende Zahl von Injektionen) zu einer verbesserten Sicherheit führen, so dass diese Anzahl von Ranibizumab-Injektionen dann auch eine gegenüber Aflibercept verbesserte Sicherheit aufweisen würden.</p> <p>Dieser Annahme des IQWiG ist aus drei Gründen zu widersprechen:</p> <p>1. Gleiche Anzahl der Injektionsprozeduren in allen Studienarmen</p> <p>In den VIEW Studien wurden die Patienten im ersten Studienjahr entweder monatlich mit der Wirksubstanz behandelt (Ranibizumab 0,5mg [RQ4], Aflibercept 2mg [2Q4], Aflibercept 0,5mg [0,5Q4]) oder alle 2 Monate nach initial 3 Injektionen im monatlichen Abstand (Aflibercept 2,0mg [2Q8], das zugelassene Regime). Zur Aufrechterhaltung der Verblindung wurden im 2Q8-Studienarm zwischen den zweimonatigen Injektionen sogenannte „Scheininjektionen“ zeitlich analog zu den monatlichen Studienarmen durchgeführt. Um die Maskierung nicht zu gewährleisten, wurde das <u>komplett identische Prozedere</u> wie bei den richtigen Injektionen durchgeführt, mit der Ausnahme dass bei den Scheininjektionen der Bulbus nicht mit der Nadel penetriert wurde. Alle präoperativen sowie</p>	

Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>alle postoperativen Prozeduren wurden wie bei den „echten“ intravitrealen Injektionen durchgeführt und mit der Spritze (ohne Nadel) auch leichter Druck auf das Auge ausgeübt.</p> <p>Die intravitrealen Injektionen und Scheininjektionen wurden in beiden VIEW-Studien nach den Empfehlungen des Royal College of Ophthalmologists Intravitreal Injections Procedure Guideline durchgeführt (69). Diese Leitlinie empfiehlt eine Reihe von prä- und postoperativen Prozeduren, die auch die Applikation von Mydriatika zur Pupillenerweiterung und von lokalen anästhetischen Augentropfen beinhalten sowie Desinfektionsmaßnahmen inkl. Povidone-Jod-Tropfen und Augendruckmessungen. Alle diese Maßnahmen sind sehr wichtig, um das Risiko von intraokularen Infektionen zu reduzieren, können aber auch ohne finale Echtinjektion mit Medikamentenapplikation trotzdem zu oberflächlichen Irritationen führen. Bestandteil dieser Empfehlungen war auch die optionale Gabe von subkonjunktivalen 0.5ml 2% Xylocain-Injektionen ohne Epinephrin vor der intravitrealen Injektion bzw. Scheininjektion. Die optionale Gabe von Xylocain-Injektionen wurde konsistent sowohl bei richtigen als auch bei Scheininjektionen in beiden Studien durchgeführt. Tabelle 1 zeigt, dass sich der Anteil der Patienten, die subkonjunktivale Lidocaine Injektionen vor der intravitrealen Gabe erhalten haben, zwischen den Studienarmen mit monatlichen Injektionen oder mit zwischenzeitlichen Scheininjektionen nicht unterscheidet.</p> <p>Tabelle 1: Anteil der Patienten, die subkonjunktivale Lidocaine Injektionen vor den (Sham-)Injektionen in Jahr 1 und Jahr 2 erhalten haben (SAF)</p>	

Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
		R0.5Q4	VTE2Q 4	VTE0.5 Q4	VTE2Q 8	Total VTE		
	Year 1	VIEW 1	114 (37.5%)	116 (38.2%)	104 (34.2%)	113 (37.3%)	333 (36.6%)	
		VIEW 2	16 (5.5%)	12 (3.9%)	15 (5.1%)	20 (6.5%)	47 (5.1%)	
	Year 2	VIEW 1	117 (38.5%)	116 (38.2%)	106 (34.9%)	116 (38.3%)	338 (37.1%)	
		VIEW 2	16 (5.5%)	12 (3.9%)	15 (5.1%)	20 (6.5%)	47 (5.1%)	
	<p>Quelle: Module 5.3.5.3, Technical Report, Table 1.2-7/1 und 1.2/Tables 1.2-7/2</p> <p>Wenn man zusammenfassend sämtliche durchgeführte Prozeduren berücksichtigt, ist es nicht verwunderlich, dass die Raten der oberflächlichen okularen Nebenwirkungen in allen Gruppen ähnlich waren, da die gleichen Prozeduren auch in der Gruppe mit Scheininjektionen durchgeführt wurden. In der Behandlungsrealität sind die Patienten im zugelassenen Anwendungsschema von Aflibercept im ersten Jahr diesen Risiken nur noch 7 Mal, die Patienten im zugelassenen Anwendungsschema von Ranibizumab durchschnittlich 8,4 Mal ausgesetzt.</p> <p>2. Fehlende Power für Nachweis von Sicherheitsunterschieden Die intraokularen Nebenwirkungen, dessen Auftreten mit den intravitrealen Injektionen in Verbindung gebracht wird, waren insgesamt</p>							



Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>selten und über alle Studienarme hinweg vergleichbar. Das IQWiG stellt dazu Folgendes fest (siehe Abschnitt 6.57): „In der VIEW-1-Studie trat eine Endophthalmitis innerhalb von 52 Wochen unter Ranibizumab 3-mal auf und bei weiterer Behandlung über 44 Wochen wurden 2 zusätzliche Ereignisse gezählt. Unter Aflibercept trat keine Endophthalmitis auf. In der VIEW-2-Studie wurde in keiner der Behandlungsgruppen eine Endophthalmitis festgestellt.“</p> <p>Auch wenn man die Anzahl der Injektionen mit Ranibizumab von 12,3 auf 8,4 reduzieren und die VIEW-Daten als Basis nehmen würde, gäbe es mehr Endophthalmitis-Fälle in der Ranibizumab-Gruppe als in der Aflibercept Gruppe. Aufgrund der zu erwarteten Häufigkeit solcher Nebenwirkungen lässt sich mit den VIEW-Studien aufgrund der Größe der Studien allerdings kein statistisch signifikanter Unterschied zeigen.</p> <p>Nichtsdestotrotz bleibt der medizinische Fakt, dass jede intravitreale Injektion das Risiko von okularen Nebenwirkungen mit sich trägt. Die Patienten werden im klinischen Alltag von den Augenärzten auch entsprechend aufgeklärt.</p> <p>Es ist allgemeines Verständnis, dass die intraokularen Nebenwirkungen bei intravitrealer Therapie ausschließlich als Folge der injektionsbedingten Bulbuspenetration auftreten können. Es ist nach dem aktuellen wissenschaftlichen Stand ebenfalls akzeptiert, dass jede intravitreale Injektion ein Risiko für okulare und insbesondere die befürchteten intraokularen Nebenwirkungen mit sich trägt (siehe Abschnitt 3.6).</p> <p>3. Komorbiditäten als Gründe für einen Studienabbruch</p> <p>Schließlich soll auch dem grafischen Eindruck der Meta-Analyse</p>	

Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>hinsichtlich tendenziell höherer Studienabbruchraten durch Aflibercept widersprochen werden. Die unterschiedlichen Raten der UEs, die zum frühzeitigen Ausscheiden aus der Studien geführt haben, waren ursächlich nicht auf die getestete Substanz sondern auf begleitende Komorbiditäten (wie z.B. Krebs, Hüftfrakturen, usw.) zurückzuführen. Eine detaillierte Aufstellung der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, die zum Studienabbruch geführt haben, findet sich in den folgenden Tabellen in den VIEW-Studienberichten (70-73):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- VIEW 1 - 52 Wochen (70) Tabelle 14.3.1/32 (Seite 1975-1976)</li> <li>- VIEW 2 - 52 Wochen (71) Tabelle 14.3.1/31 (Seite 2005-2006)</li> <li>- VIEW 1&amp;2 - 52 Wochen (72) Tabelle 1.3.1/135 (Seite 3580-3582)</li> <li>- VIEW 1&amp;2 - 96 Wochen (73) Tabelle 14.3.1/55a (Seite 19168-19171)</li> </ul> <p>Fazit: Insgesamt sind aus diesen Gründen die diesbezüglichen Annahmen und Einschätzungen des IQWiG weder zutreffend noch für die Bewertung relevant.</p>	
6.9.	<p>Diese Diskrepanz zur Annahme des pU aus der Zulassung ergibt sich aus der Verabreichung nach Wochen in den VIEW-Studien (4 Wochen = 1 Monat). Entsprechend sind bis zu 8 Injektionen mit Aflibercept im ersten Behandlungsjahr laut Zulassung möglich.</p> <p>Anmerkung: Laut Zulassung (20) sind für Aflibercept im ersten Jahr maximal 7 Injektionen möglich (siehe Abschnitte 2.1 und 2.2).</p>	<p>Für das erste Jahr der Therapie wird nach der Fachinformation die Behandlung mit Aflibercept mit drei Injektionen im monatlichen Abstand initiiert, gefolgt von einer Injektion alle zwei Monate, somit 7 Injektionen im ersten Behandlungsjahr.</p>

Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
6.10	<p>Diesem Ergebnis konnte nicht gefolgt werden, da der „deskriptive indirekte Vergleich“ nicht die Anforderungen an einen adjustierten indirekten Vergleich erfüllte und zudem nicht endpunktbezogen war.</p> <p>Anmerkung: Dieser Einschätzung des IQWiG kann nicht gefolgt werden.</p> <p>1. Da der G-BA „auf Grundlage der best verfügbaren Evidenz“ bewertet (28), kann vom G-BA in begründeten Fällen auch auf in der Einschätzung des IQWiG „methodisch unzureichende Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens zurückgegriffen“ (1) werden (siehe Abschnitt 3.2).</p> <p>2. Der von BAYER vorgelegte „deskriptive indirekte Vergleich“ konnte nicht endpunktbezogen durchgeführt werden, weil es keinen Endpunkt gibt, der in den VIEW-Zulassungsstudien und dem Gutachten der EMA zu Ranibizumab identisch erhoben und ausgewertet wurde. Als zusammenfassende Darstellung braucht der Vergleich in der Wahrnehmung von BAYER auch nicht endpunktbezogen sein, da auch die abschließende Bewertung über den Zusatznutzen ausschließlich in nicht endpunktbezogenen Dimensionen,</p>	S. Position des G-BA zum Abschnitt 6.4 der Stellungnahme der Bayer Vital GmbH

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nämlich Nutzen und/oder Schaden, erfolgt. Dass die Zusammenführung von Endpunkten sinnvoll und notwendig ist, zeigt sich auch in den Überlegungen des IQWiG, im Rahmen seiner auf dem Effizienzgrenzenkonzept basierenden Kosten-Nutzen-Bewertung multiple Endpunkte mittels spezifischer Verfahren (z.B. Discrete Choice oder Analytic Hierarchy Processing) zusammenzufassen. Insofern sollte es auch pharmazeutischen Unternehmen erlaubt sein, unter bestimmten, wie beispielsweise hier vorliegenden Bedingungen, zusammenfassende Darstellungen in einer nicht-endpunktbezogenen Weise durchzuführen.</p>	
<p><b>6.11</b></p>	<p><b>Die Bewertung patientenrelevanter Endpunkte ist aber notwendig, um eine Abwägung von positiven und negativen Effekten vornehmen zu können.</b></p> <p>Anmerkung: Dieser Einschätzung des IQWiG kann nicht gefolgt werden.</p> <p>Der von BAYER vorgelegte „deskriptive indirekte Vergleich“ konnte nicht endpunktbezogen durchgeführt werden, weil es keinen Endpunkt gibt, der in den VIEW-Zulassungsstudien und dem Gutachten der EMA zu Ranibizumab identisch erhoben und ausgewertet wurde. Als zusammenfassende Darstellung braucht der Vergleich in der Wahrnehmung von BAYER auch nicht endpunktbezogen sein, da auch die abschließende Bewertung über den Zusatznutzen ausschließlich in nicht endpunktbezogenen Dimensionen, nämlich Nutzen und/oder Schaden, erfolgt. Dass die Zusammenführung von Endpunkten sinnvoll und notwendig ist, zeigt sich auch in den Überlegungen des IQWiG, im Rahmen seiner auf dem Effizienzgrenzenkonzept basierenden Kosten-Nutzen-Bewertung multiple Endpunkte</p>	<p>S. Position des G-BA zum Abschnitt 6.4 der Stellungnahme der Bayer Vital GmbH</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mittels spezifischer Verfahren (z.B. Discrete Choice oder Analytic Hierarchy Processing) zusammenzufassen. Insofern sollte es auch pharmazeutischen Unternehmen erlaubt sein, unter bestimmten, wie beispielsweise hier vorliegenden Bedingungen, zusammenfassende Darstellungen in einer nicht-endpunktbezogen Weise durchzuführen.</p>	
<p><b>6.12</b></p>	<p>Weiterhin ist unklar, was mit einem „20 % besseren Nutzen-Schaden-Profil“ genau gemeint ist und welche Relevanz dieses Ergebnis für Patienten hat, die mit Aflibercept oder Ranibizumab behandelt werden.</p> <p>Anmerkung: Wie in Modul 4 des Nutzendossiers beschrieben, setzt sich das (mindestens) 20% bessere Nutzen-Schaden-Profil aus den Elementen einer besseren Wirksamkeit, d.h. der höheren Wahrscheinlichkeit des Erreichens des patientenrelevanten Ziels der Visusstabilität, und einer besseren Sicherheit, d.h. der geringeren Wahrscheinlichkeit des Auftretens okulärer Nebenwirkungen, zusammen. Wie von Experten übereinstimmend geäußert, hält auch BAYER, wie in Modul 3.2 des Nutzendossiers beschrieben, beide Elemente für relevant. Untersuchungen, die ihre Relevanz für Patienten gemessen haben, liegen nicht vor. BAYER geht jedoch davon aus, dass diese Frage vom G-BA in Zusammenarbeit mit den Patientenvertretern zu klären sein wird.</p>	<p>S. Position des G-BA zum Abschnitt 6.4 der Stellungnahme der Bayer Vital GmbH</p>
<p><b>6.13</b></p>	<p>Darüber hinaus konnte die Annahme des pU, dass es unter einer erhöhten Anzahl von Injektionen zwangsläufig vermehrt zu okulären Schadensereignissen unter Ranibizumab im Vergleich zu Afliber-</p>	<p>S. Position des G-BA zum Abschnitt 6.4 der Stellungnahme der Bayer Vital GmbH.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>cept kommt, anhand der Daten der beiden Zulassungsstudien VIEW1 und VIEW2 für Aflibercept nicht nachvollzogen werden. Anmerkung: Siehe die ergänzende Begründung in Abschnitt 6.18.</p>	
<p><b>6.14</b></p>	<p>Zusammenfassend ist wegen der oben beschriebenen Mängel eine valide Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept auf Basis der in Modul 4 des Dossiers vorgelegten Evidenz im Vergleich zu Ranibizumab nicht möglich. Insgesamt sind die zur Verfügung gestellten Daten für eine Nutzenbewertung nicht verwertbar. Anmerkung: Dieser Einschätzung des IQWiG kann nicht gefolgt werden.</p> <p>1. Ausgangspunkt der Bewertung des IQWiG ist die arzneimittelrechtliche Zulassung. Feststellungen der Zulassungsbehörden, wie das vorgelegte Gutachten der EMA (14) können vom IQWiG nicht von der Bewertung ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 3.4).</p> <p>2. Da der G-BA „auf Grundlage der best verfügbaren Evidenz“ be-</p>	<p>S. Position des G-BA zum Abschnitt 6.4 der Stellungnahme der Bayer Vital GmbH</p>

Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wertet (28), kann vom G-BA in begründeten Fällen auch auf in der Einschätzung des IQWiG „methodisch unzureichende Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens zurückgegriffen“ (1) werden (siehe Abschnitt 3.2).</p>	
<p><b>6.15</b></p>	<p>Aus den vorliegenden Daten ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Aflibercept im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Demzufolge gibt es keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.</p> <p>Anmerkung: Dieser Einschätzung des IQWiG kann nicht gefolgt werden.</p> <p>1. Ausgangspunkt der Bewertung des IQWiG ist die arzneimittelrechtliche Zulassung. Feststellungen der Zulassungsbehörden, wie das vorgelegte Gutachten der EMA (14) können vom IQWiG nicht von der Bewertung ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 3.4).</p> <p>2. Da der G-BA „auf Grundlage der best verfügbaren Evidenz“ bewertet (28), kann vom G-BA in begründeten Fällen auch auf in der Einschätzung des IQWiG „methodisch unzureichende Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens zurückgegriffen“ (1) werden (siehe Abschnitt 3.2).</p> <p>3. Auf Basis der vorgelegten Unterlagen, insbesondere dem Beleg, dass Ranibizumab im zugelassenen Anwendungsschema einen Visusverlust nicht aufhalten kann (14), in Verbindung mit dem Beleg, dass Aflibercept das patientenrelevante Ziel der „Stabilisierung der Sehfähigkeit (Visusstabilisierung) nach einer initialen Sehverbesserung“ (1) erreicht, ist in der Wahrnehmung von BAYER min-</p>	<p>Im Dossier sind keine direkt vergleichenden Studien mit Aflibercept versus der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Zulassung eingeschlossen. In den im Dossier dargestellten RCTs (VIEW 1 und VIEW 2) wurde Ranibizumab nicht gemäß aktuellem Zulassungsstatus eingesetzt, sondern monatlich, unabhängig davon, ob der Visus bei 3 aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil war und laut Zulassung die Medikation ausgesetzt werden muss.</p> <p>Auch die im Dossier vorgelegte sog. „beste verfügbare Evidenz“ ist nicht zur Beantwortung der Fragestellung geeignet, denn der vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte „deskriptive indirekte Vergleich“ erfüllt nicht die Anforderungen an einen adjustierten indirekten Vergleich. So werden Studienarme verschiedener Studien nicht zueinander in Beziehung gesetzt. Der pharmazeutische Unternehmer nimmt stattdessen eine Nutzen-Schaden-Abwägung vor, die nicht endpunktbezogen ist. Die Bewertung patientenrelevanter Endpunkte ist aber notwendig, um eine Abwägung von positiven und negativen Effekten vornehmen zu können. Weiterhin ist unklar, was mit einem „20% besseren Nutzen-Schaden-Profil“ genau gemeint ist und welche Relevanz dieses Ergebnis für Patienten hat, die mit Aflibercept oder Ranibizumab behandelt werden. Der vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte „deskriptive indirekte Vergleich“ ist für die Bewertung des Zusatznutzens daher nicht verwendbar.</p>

Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>destens ein beträchtlicher Zusatznutzen als belegt anzusehen (siehe Abschnitte 1.1 bis 3.7).</p>	<p>Die mit dem Dossier vorgelegten Unterlagen sind somit zum Beleg des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht hinreichend.</p> <p>Dies hat zur Folge, dass der Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.</p>
<p><b>6.16</b></p>	<p>Andere vom pU vorgelegte Auswertungen konnten nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden, weil sie keinen Vergleich des Nutzens von Aflibercept und Ranibizumab erlauben.</p> <p>Anmerkung: Dieser Einschätzung des IQWiG kann nicht gefolgt werden.</p> <p>1. Ausgangspunkt der Bewertung des IQWiG ist die arzneimittelrechtliche Zulassung. Feststellungen der Zulassungsbehörden, wie das vorgelegte Gutachten der EMA (14) können vom IQWiG nicht von der Bewertung ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 3.4).</p> <p>2. Da der G-BA „auf Grundlage der best verfügbaren Evidenz“ bewertet (28), kann vom G-BA in begründeten Fällen auch auf in der Einschätzung des IQWiG „methodisch unzureichende Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens zurückgegriffen“ (1) werden (siehe Abschnitt 3.2).</p>	<p>S. Position des G-BA zum Abschnitt 6.15 der Stellungnahme der Bayer Vital GmbH</p>
<p><b>6.17</b></p>	<p>Hierzu gehörten neben einer nicht veröffentlichten mathematischen Simulation des Herstellers von Ranibizumab aus einem Bewertungsbericht der EMA auch Hochrechnungen des pU zum Risiko für ein okulares Schadensereignis jeder intravitrealen Injektion sowie ein sogenannter „deskriptiver indirekter Vergleich“.</p>	<p>S. Position des G-BA zum Abschnitt 6.4 der Stellungnahme der Bayer Vital GmbH</p>



Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: Die vorgelegte Referenz (14) ist formal anders zu bewerten, als es hier vom IQWiG beschrieben wird (siehe Abschnitt 3.4).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Siehe Abschnitt 6.4.</p>	
<p><b>6.18</b></p>	<p>Für die Fragestellung der Nutzenbewertung liegen keine relevanten Studien und keine anderweitig verwertbaren Daten vor. Damit ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Aflibercept im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Ranibizumab.</p> <p>Anmerkung: Dieser Einschätzung des IQWiG kann nicht gefolgt werden.</p> <p>1. Ausgangspunkt der Bewertung des IQWiG ist die arzneimittelrechtliche Zulassung. Feststellungen der Zulassungsbehörden, wie das vorgelegte Gutachten der EMA (14) können vom IQWiG nicht von der Bewertung ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 3.4).</p> <p>2. Da der G-BA „auf Grundlage der best verfügbaren Evidenz“ bewertet (28), kann vom G-BA in begründeten Fällen auch auf in der Einschätzung des IQWiG „methodisch unzureichende Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens zurückgegriffen“ (1) werden (siehe</p>	<p>S. Position des G-BA zum Abschnitt 6.4 der Stellungnahme der Bayer Vital GmbH</p>

Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Abschnitt 3.2).</p> <p>3. Auf Basis der vorgelegten Unterlagen, insbesondere dem Beleg, dass Ranibizumab im zugelassenen Anwendungsschema einen Visusverlust nicht aufhalten kann (14), in Verbindung mit dem Beleg, dass Aflibercept das patientenrelevante Ziel der „Stabilisierung der Sehfähigkeit (Visusstabilisierung) nach einer initialen Sehverbesserung“ (1) erreicht, ist in der Wahrnehmung von BAYER mindestens ein beträchtlicher Zusatznutzen als belegt anzusehen (siehe Abschnitte 1.1 bis 3.7).</p>	
6.19	<p>Obwohl die Zulassungsstudien von Aflibercept VIEW 1 und VIEW 2 für die Nutzenbewertung nicht relevant sind, da Ranibizumab nicht gemäß Zulassungsstatus eingesetzt wird, stellt der pU die Ergebnisse dar.</p> <p>Anmerkung: BAYER hält die vollständige Ergebnisdarstellung aus mehreren Gründen für sehr relevant.</p> <p>1. Die Ergebnisdarstellung ist aus Gründen der formalen Vollständigkeit erforderlich – und es wurden vom G-BA auch bspw. die vollständigen und bisher unveröffentlichten Daten und Tabellen aus der explorativen Studienphase der VIEW-Studien nachgefordert.</p> <p>2. Die Ergebnisdarstellung ist aus Gründen der inhaltlichen Vollständigkeit erforderlich, da nur auf Basis der vollständigen Darstellung der VIEW-Studien seitens des G-BA nachvollzogen werden kann, dass</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aflibercept im zugelassenen Anwendungsschema die gleiche Wirksamkeit zeigt wie die wirksamste, d.h. fix monatliche Applikation von Ranibizumab,</li> </ul>	<p>Im Dossier sind keine direkt vergleichenden Studien mit Aflibercept versus der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Zulassung eingeschlossen. In den im Dossier dargestellten RCTs (VIEW 1 und VIEW 2) wurde Ranibizumab nicht gemäß aktuellem Zulassungsstatus eingesetzt, sondern monatlich, unabhängig davon, ob der Visus bei 3 aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil war und laut Zulassung die Medikation ausgesetzt werden muss.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- die monatliche Applikation von Aflibercept keinen relevanten Vorteil gegenüber der zugelassenen Anwendung zeigt, und</li> <li>- die Anwendung von Aflibercept sicher ist.</li> </ul>	
<p><b>6.20</b></p>	<p>Der pU legt eine unveröffentlichte mathematische Simulation des Herstellers von Ranibizumab aus einem Bewertungsbericht der EMA vor, die aus seiner Sicht die bestverfügbare Evidenz ist. Diese Simulation wurde auf Basis von Studien zu Ranibizumab durchgeführt, um das Anwendungsschema von Ranibizumab anzupassen. Das aktuelle Anwendungsschema führt im ersten Behandlungsjahr laut Simulation zu einer Anzahl von im Mittel 8,4 Injektionen.</p> <p>Anmerkung: Die vorgelegte Referenz (14) ist formal anders zu bewerten, als es hier vom IQWiG beschrieben wird.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Siehe Abschnitte 6.4 bis 6.6.</p>	<p>S. Position des G-BA zum Abschnitt 6.4 der Stellungnahme der Bayer Vital GmbH</p>
<p><b>6.21</b></p>	<p>Dabei schätzt er auf Basis einer Literaturrecherche die mittlere Endophthalmitis-Rate „nach jeglicher intravitreal verabreichter Substanz“ auf 0,044 % und berechnet beispielhaft zu erwartende Endophthalmitis-Fälle unter Aflibercept und Ranibizumab.</p> <p>Anmerkung: BAYER hat diese Annahme mit mehreren publizierten Expertenmeinungen begründet (siehe Abschnitt 3.6) und eine En-</p>	<p>S. Position des G-BA zum Abschnitt 6.4 der Stellungnahme der Bayer Vital GmbH</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dophthalmitis-Rate von 0,049% durch eine entsprechend den Anforderungen des G-BA durchgeführten bibliographischen Recherche ermittelt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Siehe Abschnitt 6.7.</p>	
<b>6.22</b>	<p>Anmerkung: Dieser Einschätzung des IQWiG kann nicht gefolgt werden.</p> <p>1. Ausgangspunkt der Bewertung des IQWiG ist die arzneimittelrechtliche Zulassung. Feststellungen der Zulassungsbehörden, wie das vorgelegte Gutachten der EMA (14) können vom IQWiG nicht von der Bewertung ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 3.4).</p> <p>2. Da der G-BA „auf Grundlage der best verfügbaren Evidenz“ bewertet (28), kann vom G-BA in begründeten Fällen auch auf in der Einschätzung des IQWiG „methodisch unzureichende Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens zurückgegriffen“ (1) werden (siehe Abschnitt 3.2).</p>	<p>S. Position des G-BA zum Abschnitt 6.4 der Stellungnahme der Bayer Vital GmbH</p>

Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
6.23	<p>So erfüllt der vom pU durchgeführte „deskriptive indirekte Vergleich“ nicht die Anforderungen an einen adjustierten indirekten Vergleich. Der „deskriptive indirekte Vergleich“ ist zudem nicht endpunktbezogen, was für die Ableitung einer Aussage zum Zusatznutzen aber relevant wäre.</p> <p>Anmerkung: Dieser Einschätzung des IQWiG kann nicht gefolgt werden.</p> <p>1. Da der G-BA „auf Grundlage der best verfügbaren Evidenz“ bewertet (28), kann vom G-BA in begründeten Fällen auch auf in der Einschätzung des IQWiG „methodisch unzureichende Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens zurückgegriffen“ (1) werden (siehe Abschnitt 3.2).</p> <p>2. Der von BAYER vorgelegte „deskriptive indirekte Vergleich“ konnte nicht endpunktbezogen durchgeführt werden, weil es keinen Endpunkt gibt, der in den VIEW-Zulassungsstudien und dem Gutachten der EMA zu Ranibizumab identisch erhoben und ausgewertet wurde. Als zusammenfassende Darstellung braucht der Vergleich in der Wahrnehmung von BAYER auch nicht endpunktbezogen sein, da auch die abschließende Bewertung über den Zusatznutzen ausschließlich in nicht endpunktbezogenen Dimensionen, nämlich Nutzen und/oder Schaden, erfolgt. Dass die Zusammenführung von Endpunkten sinnvoll und notwendig ist, zeigt sich auch in den Überlegungen des IQWiG, im Rahmen seiner auf dem Effizienzgrenzenkonzept basierenden Kosten-Nutzen-Bewertung multiple Endpunkte mittels spezifischer Verfahren (z.B. Discrete Choice oder Analytic Hierarchy Processing) zusammenzufassen. Insofern sollte es auch pharmazeutischen Unternehmen erlaubt sein, unter</p>	<p>S. Position des G-BA zum Abschnitt 6.4 der Stellungnahme der Bayer Vital GmbH</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	bestimmen, wie beispielsweise hier vorliegenden Bedingungen, zusammenfassende Darstellungen in einer nicht-endpunktbezogenen Weise durchzuführen.	
6.24	<p>Weiterhin ist unklar, was mit einem „20 % besseren Nutzen-Schaden-Profil“ genau gemeint ist und welche Relevanz dieses Ergebnis für Patienten hat, die mit Aflibercept oder Ranibizumab behandelt werden.</p> <p>Anmerkung: Wie in Modul 4 des Nutzendossiers beschrieben, setzt sich das (mindestens) 20% bessere Nutzen-Schaden-Profil aus den Elementen einer besseren Wirksamkeit, d.h. der höheren Wahrscheinlichkeit des Erreichens des patientenrelevanten Ziels der Visusstabilität, und einer besseren Sicherheit, d.h. der geringeren Wahrscheinlichkeit des Auftretens okulärer Nebenwirkungen, zusammen. Wie von Experten übereinstimmend geäußert, hält auch BAYER, wie in Modul 3.2 des Nutzendossiers beschrieben, beide Elemente für relevant. Untersuchungen, die ihre Relevanz für Patienten gemessen haben, liegen nicht vor. BAYER geht jedoch davon aus, dass diese Frage vom G-BA in Zusammenarbeit mit den Patientenvertretern zu klären sein wird.</p>	S. Position des G-BA zum Abschnitt 6.4 der Stellungnahme der Bayer Vital GmbH
6.25	<p>Darüber hinaus ist die Annahme, dass unter Ranibizumab zwangsläufig eine höhere Ereignisrate von intravitrealen Schadensereignissen auftritt, auf Basis der VIEW-Studien nicht nachvollziehbar (bezogen auf unerwünschte okuläre Ereignisse im Studienauge, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Studienabbrüche aufgrund eines unerwünschten Ereignisses). Diesen Studien ist</p>	S. Position des G-BA zum Abschnitt 6.4 der Stellungnahme der Bayer Vital GmbH

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>kein Vorteil von Aflibercept gegenüber Ranibizumab zu entnehmen, obwohl Ranibizumab nicht zulassungsgemäß visusangepasst (im Mittel 8,4 Injektionen), sondern deutlich häufiger (im Mittel 12,3 Injektionen) im ersten Jahr angewendet wurde.</p> <p>Anmerkung: Dieser Einschätzung des IQWiG kann nicht gefolgt werden, da es folgende Sachverhalte nicht berücksichtigt.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Gleiche Anzahl der Injektionsprozeduren in allen Studienarmen</li> <li>2. Fehlende Power für Nachweis von Sicherheitsunterschieden</li> <li>3. Komorbiditäten als Gründe für einen Studienabbruch</li> </ol> <p>(Siehe ausführliche Begründung in Abschnitt 6.8)</p>	
<p><b>6.26</b></p>	<p>Zudem wurden in den VIEW-Studien zulassungsgemäß im ersten Behandlungsjahr im Mittel 7,5 Injektionen mit Aflibercept verabreicht. Die Diskrepanz zur Annahme des pU mit 7 Injektionen aus der Zulassung für Aflibercept ergibt sich aus der Verabreichung nach Wochen in den VIEW-Studien (4 Wochen = 1 Monat). Entsprechend sind bis zu 8 Injektionen mit Aflibercept im ersten Behandlungsjahr laut Zulassung möglich.</p> <p>Anmerkung: Laut Zulassung (20) sind für Aflibercept im ersten Jahr maximal 7 Injektionen möglich (siehe Abschnitte 2.1 und 2.2).</p>	<p>S. Position des G-BA zum Abschnitt 6.4 der Stellungnahme der Bayer Vital GmbH</p>

Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>6.27</b></p>	<p>Die bei zulassungsgemäßer Anwendung beider Substanzen zu erwartende Differenz beider Substanzen in der Injektions-Frequenz ist somit zu vernachlässigen und nicht von direkt substanzspezifischen Nebenwirkungen zu trennen.</p> <p>Anmerkung: Diese Einschätzung ist in zweierlei Hinsicht bemerkenswert.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Laut Zulassung (20) sind für Aflibercept im ersten Jahr maximal 7 Injektionen möglich (siehe Abschnitte 2.1 und 2.2).</li> <li>2. Dies ist eine der wenigen Stellen, an denen das IQWiG die von BAYER vorgelegte Referenzgröße aus dem Gutachten der EMA, dass für Ranibizumab in zulassungsgemäßer Anwendung im ersten Jahr durchschnittlich 8,4 Injektionen erforderlich sind, akzeptiert und zum Vergleich heranzieht.</li> <li>3. Zwar äußert sich das IQWiG dahingehend, dass ein Unterschied von 0,4 Injektionen (d.h. 8,4 vs 8,0 Injektionen) zu vernachlässigen ist. Leider fehlt allerdings die Aussage, ab welcher Differenz das IQWiG einen Unterschied der Injektionsfrequenzen für patientenrelevant hält.</li> </ol>	<p>S. Position des G-BA zum Abschnitt 6.4 der Stellungnahme der Bayer Vital GmbH</p>
<p><b>6.28</b></p>	<p>Zusammenfassend ist wegen der oben beschriebenen Mängel eine valide Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept auf Basis der in Modul 4 des Dossiers vorgelegten Evidenz im Vergleich zu Ranibizumab nicht möglich. Insgesamt sind die zur Verfügung gestellten Daten für eine Nutzenbewertung nicht verwertbar. Ein Zusatznutzen von Aflibercept ist nicht belegt.</p>	<p>S. Position des G-BA zum Abschnitt 6.4 der Stellungnahme der Bayer Vital GmbH</p>



Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: Dieser Einschätzung des IQWiG kann nicht gefolgt werden.</p> <p>1. Ausgangspunkt der Bewertung des IQWiG ist die arzneimittelrechtliche Zulassung. Feststellungen der Zulassungsbehörden, wie das vorgelegte Gutachten der EMA (14) können vom IQWiG nicht von der Bewertung ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 3.4).</p> <p>2. Da der G-BA „auf Grundlage der best verfügbaren Evidenz“ bewertet (28), kann vom G-BA in begründeten Fällen auch auf in der Einschätzung des IQWiG „methodisch unzureichende Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens zurückgegriffen“ (1) werden (siehe Abschnitt 3.2).</p> <p>3. Auf Basis der vorgelegten Unterlagen, insbesondere dem Beleg, dass Ranibizumab im zugelassenen Anwendungsschema einen Visusverlust nicht aufhalten kann (14), in Verbindung mit dem Beleg, dass Aflibercept das patientenrelevante Ziel der „Stabilisierung der Sehfähigkeit (Visusstabilisierung) nach einer initialen Sehverbesserung“ (1) erreicht, ist in der Wahrnehmung von BAYER mindestens ein beträchtlicher Zusatznutzen als belegt anzusehen (siehe Abschnitte 1.1 bis 3.7).</p>	
6.29	<p>Aus den vorliegenden Daten ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Aflibercept im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Damit gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.</p> <p>Anmerkung: Dieser Einschätzung des IQWiG kann nicht gefolgt werden.</p>	S. Position des G-BA zum Abschnitt 6.4 der Stellungnahme der Bayer Vital GmbH

Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>1. Ausgangspunkt der Bewertung des IQWiG ist die arzneimittelrechtliche Zulassung. Feststellungen der Zulassungsbehörden, wie das vorgelegte Gutachten der EMA (14) können vom IQWiG nicht von der Bewertung ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 3.4).</p> <p>2. Da der G-BA „auf Grundlage der best verfügbaren Evidenz“ bewertet (28), kann vom G-BA in begründeten Fällen auch auf in der Einschätzung des IQWiG „methodisch unzureichende Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens zurückgegriffen“ (1) werden (siehe Abschnitt 3.2).</p> <p>3. Auf Basis der vorgelegten Unterlagen, insbesondere dem Beleg, dass Ranibizumab im zugelassenen Anwendungsschema einen Visusverlust nicht aufhalten kann (14), in Verbindung mit dem Beleg, dass Aflibercept das patientenrelevante Ziel der „Stabilisierung der Sehfähigkeit (Visusstabilisierung) nach einer initialen Sehverbesserung“ (1) erreicht, ist in der Wahrnehmung von BAYER mindestens ein beträchtlicher Zusatznutzen als belegt anzusehen (siehe Abschnitte 1.1 bis 3.7).</p>	
6.30	<p><b>Der pU äußert sich dabei nicht zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.</b></p> <p>Auf Basis der vorgelegten Unterlagen, insbesondere dem Beleg, dass Ranibizumab im zugelassenen Anwendungsschema einen Visusverlust nicht aufhalten kann (14), in Verbindung mit dem Beleg, dass Aflibercept das patientenrelevante Ziel der „Stabilisierung der Sehfähigkeit (Visusstabilisierung) nach einer initialen Sehverbesserung“ (1) erreicht, beantragt BAYER, dass mindestens ein beträchtlicher Zusatznutzen als belegt gilt (siehe Abschnitte 1.1 bis</p>	S. Position des G-BA zum Abschnitt 6.15 der Stellungnahme der Bayer Vital GmbH

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	3.7).	
6.31	<p>Die Aufzählung entfällt, da der pU in Modul 4 des Dossiers keine Studiendaten vorgelegt hat, aus denen sich ein Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ermitteln lässt.</p> <p>Anmerkung: Der wesentliche Grund für den Entfall der Aufzählung ist nicht, dass BAYER keine Studiendaten vorgelegt hat, sondern dass keine entsprechenden Daten vorliegen (siehe Abschnitt 6.2).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Aufzählung entfällt, da <u>bisher keine Studie oder Fallserien durchgeführt wurde, in der die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Zulassungsstatus eingesetzt wurde.</u></p>	S. Position des G-BA zum Abschnitt 6.15 der Stellungnahme der Bayer Vital GmbH
6.32	Unklar ist, warum Patienten, die aufgrund ihrer AMD bereits behandelt wurden, bei der Suche nach Studien ausgeschlossen wurden.	Das Argument hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dieser Ausschlussgrund wird auch nur tabellarisch aufgeführt und nicht im Text erläutert. Aus der Zulassung ergibt sich nicht, dass eine Vorbehandlung der Patienten nicht möglich ist.</p> <p>Anmerkung: Auch wenn die Zulassung keine Beschränkung auf Therapie-naive Patienten enthält, wäre entsprechend des IQWiG-Methodenpapiers für vorbehandelte Patienten „die Gleichwertigkeit der Effekte [...] mit adäquaten wissenschaftlichen Untersuchungen zu belegen“ (25). Um „den Nachweis der Gleichwertigkeit des Effekts zwischen der Gruppe mit und derjenigen ohne Merkmal“ zu erbringen, wäre auch die Identifikation mindestens einer Studie notwendig, in der nicht vorbehandelte Patienten mit Ranibizumab im zugelassenen Anwendungsschema untersucht worden sind. Insofern wäre eine ergänzende Suche nach Studien mit vorbehandelten Patienten nur dann sinnvoll und erforderlich, wenn zumindest eine Studie mit nicht vorbehandelten Patienten identifiziert worden wäre.</p> <p>Aus den im Nutzendossier in Anhang 4-A und 4-B dargestellten Literaturrecherchen und Suchen in Studienregistern ergibt sich, dass ggf. vorhandene Studien mit vorbehandelten Patienten nicht in der Datenbankabfrage, sondern erst durch die voneinander unabhängige Beurteilung durch zwei Reviewer ausgeschlossen wurden. Aus Gründen der formalen und inhaltlichen Vollständigkeit hat BAYER die Treffer der bibliographischen als auch Studienregisterrecherche für die vorliegende Stellungnahme erneut gereviewt. Hierbei konnten zwar Studien mit Ranibizumab identifiziert werden, bei denen auch vorbehandelte Patienten eingeschlossen worden waren, jedoch wurden <u>in keiner dieser Studien</u> vorbehandelte Pati-</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>enten entsprechend des zugelassenen Anwendungsschemas von Ranibizumab behandelt. Deshalb ist diese Anmerkung des IQWiG für die Nutzenbewertung nicht relevant.</p>	
<p><b>6.33</b></p>	<p>In der tabellarischen Darstellung der Ein- und Ausschlusskriterien im Dossier (Abschnitt 4.2.2) spiegelt sich die von ihm als bestverfügbare beschriebene Evidenz nicht wider, u. a. werden keine Kriterien für den Einschluss weiterer Untersuchungen wie die im Bewertungsbericht der EMA durchgeführte mathematische Simulation des Herstellers zur Anwendung von Ranibizumab benannt.</p> <p>Anmerkung: BAYER hat im Nutzendossier mehrfach beschrieben, dass BAYER das Gutachten direkt bei der EMA angefordert hat, weil es auf der Homepage der EMA nicht veröffentlicht war. Die Beschaffung entsprechender Informationen kann üblicherweise nicht durch die Recherchen in Literaturdatenbanken oder Studienregistern erfolgen und kann deshalb auch nicht im Methodenteil des Nutzendossiers beschrieben werden.</p> <p>Da entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA die Basis der Nutzenbewertung „die arzneimittelrechtliche Zulassung, die behördlich genehmigten Produktinformationen sowie Bekanntmachungen von Zulassungsbehörden“ (28) sind, wird es von BAYER als Standard angesehen, dass in der Nutzenbewertung die zur Bewertung notwendigen Dokumente der Zulassungsbehörden als relevante Entscheidungsunterlagen vorzulegen sind. Deshalb hält BAYER diese Anmerkung des IQWiG für nicht relevant.</p>	<p>Das Argument hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung</p>
<p><b>6.34</b></p>	<p>Da keine zur Beantwortung der Fragestellung geeignete Evidenz vorliegt (siehe nachfolgende Kommentierungen), entfällt eine weitere</p>	<p>Das Argument hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung</p>

Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><a href="#">Kommentierung der Ein- und Ausschlusskriterien.</a></p> <p>Anmerkung: Der wesentliche Grund dafür ist nicht, dass BAYER keine Studiendaten vorgelegt hat, sondern dass andernorts keine entsprechenden Daten erhoben und/oder publiziert worden sind (siehe Abschnitt 6.2). Da das IQWiG dies an anderen Stellen der Dossierbewertung bestätigt, bspw. auf Seite 19, Zeile 14 („Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Aflibercept eingesetzt, da laut pU keine Studien vorlagen, in denen Ranibizumab im aktuellen Zulassungsstatus eingesetzt wurde (siehe Modul 4, Abschnitt 4.5.1). <u>Diese Begründung ist nachvollziehbar.</u>“), scheint dennoch eine Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien vorgenommen worden zu sein.</p>	
6.35	<p><a href="#">Zur Formulierung der Fragestellung und Einschlusskriterien ergeben sich für die Nutzenbewertung keine Konsequenzen, da keine geeignete Evidenz für die Nutzenbewertung vorliegt.</a></p> <p>Anmerkung: Für die Nutzenbewertung des G-BA sieht BAYER es als relevant an, dass geprüft und bestätigt wird, dass die durchgeführte Informationsbeschaffung den inhaltlichen und formalen Anforderungen entspricht und dass der G-BA deshalb bei der Anerkennung eines Zusatznutzens ggf. auch weit von Evidenzstufe I abweichen kann.</p>	Das Argument hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung

Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>6.36</b></p>	<p>Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine verwertbaren Studien bzw. Daten vorliegen (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.</p> <p>Anmerkung: Für die Nutzenbewertung des G-BA sieht BAYER es als relevant an, dass geprüft und bestätigt wird, dass die durchgeführte Methodik den inhaltlichen und formalen Anforderungen entspricht. Der Einschätzung des IQWiG kann auch aus formalen Gründen nicht gefolgt werden.</p> <p>1. Ausgangspunkt der Bewertung des IQWiG ist die arzneimittelrechtliche Zulassung. Feststellungen der Zulassungsbehörden, wie das vorgelegte Gutachten der EMA (14) können vom IQWiG nicht von der Bewertung ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 3.4).</p> <p>2. Da der G-BA „auf Grundlage der best verfügbaren Evidenz“ bewertet (28), kann vom G-BA in begründeten Fällen auch auf in der Einschätzung des IQWiG „methodisch unzureichende Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens zurückgegriffen“ (1) werden (siehe Abschnitt 3.2).</p>	<p>Auch die im Dossier vorgelegte sog. „beste verfügbare Evidenz“ ist nicht zur Beantwortung der Fragestellung geeignet, denn der vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte „deskriptive indirekte Vergleich“ erfüllt nicht die Anforderungen an einen adjustierten indirekten Vergleich. So werden Studienarme verschiedener Studien nicht zueinander in Beziehung gesetzt. Der pharmazeutische Unternehmer nimmt stattdessen eine Nutzen-Schaden-Abwägung vor, die nicht endpunktbezogen ist. Die Bewertung patientenrelevanter Endpunkte ist aber notwendig, um eine Abwägung von positiven und negativen Effekten vornehmen zu können. Weiterhin ist unklar, was mit einem „20% besseren Nutzen-Schaden-Profil“ genau gemeint ist und welche Relevanz dieses Ergebnis für Patienten hat, die mit Aflibercept oder Ranibizumab behandelt werden. Der vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte „deskriptive indirekte Vergleich“ ist für die Bewertung des Zusatznutzens daher nicht verwendbar.</p>
<p><b>6.37</b></p>	<p>Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in MEDLINE, EMBASE sowie dem Cochrane Central Register of Controlled Trials in ausreichen-</p>	<p>Das Argument hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Sensitivität umgesetzt wurden. Der pU hat z. B. für die Einschränkung der Suche auf den Studientyp in allen Datenbanken keine validierten Studienfilter verwendet. Zudem ist die Verwendung eines Studienfilters in den Datenbanken der Cochrane Library nicht sinnvoll, da die Besonderheiten dieser Datenbanken genau darin bestehen, dass bereits eine Qualitätsbewertung hinsichtlich bestimmter Studientypen (z. B. systematischer Übersichten oder kontrollierter klinischer Studien) stattgefunden hat. Der pU hat außerdem auf eine separate Suche nach MeSH- und Freitextbegriffen verzichtet sowie die Suchstrategie nicht datenbankspezifisch angepasst.</p> <p>Anmerkung: Aus der Beschreibung der Literaturrecherchen und der Suchen in den Studienregistern in Anhang 4-A und 4-B des Nutzendossiers ergibt sich, dass die Recherchen <u>ohne</u> Suchfilter durchgeführt wurden. Diese Vorgehensweise wurde gewählt, damit die Anzahl der Treffer nicht eingeschränkt wird und alle relevanten Studien identifiziert werden. Die Recherchen erfolgten darüber hinaus datenbankspezifisch. Dies wird von BAYER in den Modulen 4.2.3.2 und 4.2.3.3 des Nutzendossiers nachvollziehbar beschrieben.</p> <p>Nur für die bibliographische Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel Aflibercept wurde eine Beschränkung des Studientyps in den Datenbanken EMBASE und MEDLINE mittels entsprechender Suchbegriffe auf „randomisierte kontrollierte Studien“ vorgenommen. Auch wenn das IQWiG die dazu verwendeten Filter für nicht validiert hält, hat dies für die Identifikation ggf. vorhandener Evidenz für einen direkten Vergleich von Aflibercept und Ranibizumab in den zugelassenen Anwendungen keine Relevanz, da mög-</p>	



Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>licherweise vorhandene Evidenz über die eigenständige Suche für Ranibizumab, die ohne Einschränkung auf RCTs durchgeführt wurde, zu finden gewesen wäre.</p>	
<p><b>6.38</b></p>	<p>Die oben beschriebenen Mängel in bibliografischen Datenbanken haben möglicherweise zur Folge, dass der resultierende Studienpool des pU für den direkten Vergleich nicht vollständig ist.</p> <p>Anmerkung: Dieser Einschätzung des IQWiG kann nicht gefolgt werden.</p> <p>1. Wie in Abschnitt 6.37 beschrieben, wäre ggf. vorhandene Evidenz auch über die separate Suche für Ranibizumab zu identifizieren gewesen.</p> <p>2. Die Identifikation von Studien für das bewertende Arzneimittel Aflibercept umfasst drei separate Recherchen, nämlich in der Studiendatenbank des pharmazeutischen Herstellers, in den bibliografischen Datenbanken und in den Studienregistern. Da das IQWiG feststellt, dass sich aus der Prüfung der Suche in Studienregistern keine Mängel ergeben haben und da die Ergebnisse aller drei Identifikationsorte zu identischen Ergebnissen geführt haben, ist – auch ohne die ergänzende Begründung in Punkt 1 – auszuschließen, dass der Studienpool für den direkten Vergleich unvollständig ist.</p>	<p>Das Argument hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung</p>
<p><b>6.39</b></p>	<p>Eine Überprüfung der Vollständigkeit der Suche nach Studien zu Ranibizumab ist nicht erforderlich, da keine Studie entsprechend der Zulassung durch die bibliografische Recherche seitens des pU identifiziert bzw. eingeschlossen worden ist.</p> <p>Anmerkung: Für die Nutzenbewertung des G-BA sieht BAYER es als</p>	<p>Das Argument hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung</p>

Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>relevant an, dass geprüft und bestätigt wird, dass die Informationsbeschaffung vollständig war und dass der G-BA aufgrund des Fehlens von Studien und Fallserien bei der Anerkennung eines Zusatznutzens ggf. auch auf Evidenzstufe V als best verfügbare Evidenz zurückgreifen kann.</p> <p>Im Übrigen bestätigt das IQWiG die Vollständigkeit der Recherche an anderen Stellen der Dossierbewertung, bspw. auf Seite 19, Zeile 14 („Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Aflibercept eingesetzt, da laut pU keine Studien vorlagen, in denen Ranibizumab im aktuellen Zulassungsstatus eingesetzt wurde (siehe Modul 4, Abschnitt 4.5.1). <u>Diese Begründung ist nachvollziehbar.</u>“), so dass dennoch eine Überprüfung der Vollständigkeit vorgenommen worden zu sein scheint.</p>	
<p><b>6.40</b></p>	<p>Der pU hat außerdem eine orientierende Suche in PubMed durchgeführt, um Reviews zu Endophthalmitis-Raten bei der Therapie mit intravitrealen Anti-Vascular-Endothelial-Growth-Factor(VEGF)-Medikamenten zu identifizieren.</p> <p>Anmerkung: BAYER ist vom G-BA aufgefordert worden, die genannte Suche entsprechend den formalen Anforderungen durchzuführen und hat bereits im Rahmen der Nachlieferung fehlender Angaben eine den Anforderungen entsprechende <u>systematische</u> Recherche vorgelegt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Der pU hat außerdem eine <u>bibliographische</u> Suche in <u>EMBASE, MEDLINE und der Cochrane Library</u> durchgeführt, um <u>Studien mit berichteten</u> Endophthalmitis-Raten bei</p>	<p>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 vorgetragene Stellungnahmen getroffen. Die angeforderte Nachlieferung wurde mit dem Dossier auf der Website des G-BA veröffentlicht.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Therapie mit intravitrealen Anti-Vascular-Endothelial-Growth-Factor(VEGF)-Medikamenten zu identifizieren.</p>	
<p><b>6.41</b></p>	<p>Eine Bewertung dieser Suche ist nicht möglich, da im Dossier keine Details dazu genannt werden. Es fehlen Angaben zur Suchstrategie sowie zum Datum der Suche.</p> <p>Anmerkung: Diese Einschätzung des IQWiG ist nicht nachvollziehbar.</p> <p>Die Suchstrategie wurde von BAYER auf den Seiten 83 bis 86 des auf Anforderung des G-BA nachgereichten Nutzendossier-Dokumentes vom 16. Januar 2013 beschrieben. Die Datenbankabfragen der Suchen vom 11. Januar 2013 sind in den Tabellen 4-141a bis 4-141c dargestellt. Die Ergebnisse der Suchen sind als Flowchart in Abbildung 4-28a und die Ausschlussgründe nicht eingeschlossener Studien in Tabelle 4-144a dokumentiert.</p>	<p>Das Argument hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>
<p><b>6.42</b></p>	<p>Daten für einen indirekten Vergleich oder aus nicht randomisierten vergleichenden Studien wurden vom pU nicht vorgelegt, da es laut pU auch hier keine Studien mit Ranibizumab im Anwendungssche-</p>	<p>Das Argument hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ma gemäß Fachinformation gibt (6) bzw. die nicht randomisierten vergleichenden Studien nicht den Ein- und Ausschlusskriterien des Dossiers (siehe Abschnitt 4.2.2. und 4.3.2.2.1) entsprachen.</p> <p>Anmerkung: Das IQWiG bestätigt an anderer Stelle der Dossierbewertung die Nachvollziehbarkeit der von BAYER gemachten Angaben (siehe Seite 19, Zeile 14: „Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Aflibercept eingesetzt, da laut pU keine Studien vorlagen, in denen Ranibizumab im aktuellen Zulassungsstatus eingesetzt wurde (siehe Modul 4, Abschnitt 4.5.1). <u>Diese Begründung ist nachvollziehbar.</u>“).</p>	
6.43	<p>Hierzu gehören eine unveröffentlichte mathematische Simulation des Herstellers von Ranibizumab aus einem Bewertungsbericht der EMA und Auswertungen zum Risiko für ein okulares Schädereignis jeder intravitrealen Injektion.</p> <p>Anmerkung: Die vorgelegte Referenz (14) ist formal anders zu bewerten, als es hier vom IQWiG beschrieben wird (siehe Abschnitt 3.4).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Siehe Abschnitt 6.4.</p>	S. Position des G-BA zum Abschnitt 6.4 der Stellungnahme der Bayer Vital GmbH

Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
6.44	<p>Obwohl in den beiden Zulassungsstudien für Aflibercept (VIEW 1 und VIEW 2) nach Angaben des pU und nach Überprüfung der vorgelegten Studiendaten im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung Ranibizumab nicht gemäß dem aktuellen Zulassungsstatus eingesetzt wurde, stellt der pU die Ergebnisse beider Studien im Dossier dar, um sie für einen „deskriptiven indirekten Vergleich“ zu verwenden (siehe Abschnitt 2.7.2.7).</p> <p>Anmerkung: BAYER hält die vollständige Ergebnisdarstellung der VIEW-Studien aus mehreren Gründen für sehr relevant.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Die Ergebnisdarstellung ist aus Gründen der formalen Vollständigkeit erforderlich – und es wurden vom G-BA auch bspw. die vollständigen und bisher unveröffentlichten Daten und Tabellen aus der explorativen Studienphase der VIEW-Studien nachgefordert.</li> <li>2. Die Ergebnisdarstellung ist aus Gründen der inhaltlichen Vollständigkeit erforderlich, da nur auf Basis der vollständigen Darstellung der VIEW-Studien seitens des G-BA nachvollzogen werden kann, dass             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aflibercept im zugelassenen Anwendungsschema die gleiche Wirksamkeit zeigt wie die wirksamste, d.h. fix monatliche Applikation von Ranibizumab,</li> </ul> </li> </ol>	S. Position des G-BA zum Abschnitt 6.4 der Stellungnahme der Bayer Vital GmbH

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- die monatliche Applikation von Aflibercept keinen relevanten Vorteil gegenüber der zugelassenen Anwendung zeigt, und</li> <li>- die Anwendung von Aflibercept sicher ist.</li> </ul>	
<p><b>6.45</b></p>	<p>Da keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien aus einem direkten Vergleich vorliegen, sind auch die Ausführungen des pU zu Studienergebnissen nicht relevant.</p> <p>Anmerkung: BAYER hält die vollständige Ergebnisdarstellung der VIEW-Studien aus mehreren Gründen für sehr relevant.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Die Ergebnisdarstellung ist aus Gründen der formalen Vollständigkeit erforderlich – und es wurden vom G-BA auch bspw. die vollständigen und bisher unveröffentlichten Daten und Tabellen aus der explorativen Studienphase der VIEW-Studien nachgefordert.</li> <li>2. Die Ergebnisdarstellung ist aus Gründen der inhaltlichen Vollständigkeit erforderlich, da nur auf Basis der vollständigen Darstellung der VIEW-Studien seitens des G-BA nachvollzogen werden kann, dass</li> </ol> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aflibercept im zugelassenen Anwendungsschema die gleiche Wirksamkeit zeigt wie die wirksamste, d.h. fix monatliche Applikation von Ranibizumab,</li> <li>- die monatliche Applikation von Aflibercept keinen relevanten Vorteil gegenüber der zugelassenen Anwendung zeigt, und</li> <li>- die Anwendung von Aflibercept sicher ist.</li> </ul>	<p>Die Ergebnisdarstellung erfolgt in dem mit der Nutzenbewertung publizierten Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</p>
<p><b>6.46</b></p>	<p>Zu diesen Untersuchungen gehören eine unveröffentlichte mathematische Simulation des Herstellers von Ranibizumab aus einem Bewertungsbericht der EMA und Auswertungen zum Risiko für ein okulares Schadensereignis jeder intravitrealen Injektion.</p>	<p>S. Position des G-BA zum Abschnitt 6.4 der Stellungnahme der Bayer Vital GmbH</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: Die vorgelegte Referenz (14) ist formal anders zu bewerten, als es hier vom IQWiG beschrieben wird (siehe Abschnitt 3.4).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Siehe Abschnitt 6.4.</p>	
<p><b>6.47</b></p>	<p>Der Hersteller von Ranibizumab führte die mathematische Simulation mit dem Ziel durch, das Behandlungsschema für Ranibizumab anzupassen. Ausgehend von Post-hoc-Analysen der Studien mit Ranibizumab wurde das mögliche Behandlungsergebnis bei verändertem Behandlungsschema abgeschätzt. Darüber hinaus wurde mithilfe der Simulation die Anzahl der Injektionen bei verschiedenen Behandlungsschemata abgeschätzt. Die Simulation ergab, dass mit dem aktuell zugelassenen Behandlungsschema mit im Mittel 8,4 Injektionen Ranibizumab im ersten Behandlungsjahr zu rechnen ist.</p> <p>Anmerkung: Die vorgelegte Referenz (14) ist formal anders zu bewerten, als es hier vom IQWiG beschrieben wird (siehe Abschnitt 3.4).</p>	<p>S. Position des G-BA zum Abschnitt 6.4 der Stellungnahme der Bayer Vital GmbH</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Siehe Abschnitt 6.5.	
6.48	<p>Dabei postuliert er, dass jede Injektion unabhängig vom injizierten Wirkstoff das gleiche Risiko bedeutet.</p> <p>Anmerkung: BAYER hat diese Annahme mit mehreren publizierten Expertenmeinungen begründet (siehe Abschnitt 3.6), so dass in der Wahrnehmung von BAYER hier nicht mehr von „postulieren“ gesprochen werden kann.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Siehe Abschnitt 6.7.</p>	S. Position des G-BA zum Abschnitt 6.4 der Stellungnahme der Bayer Vital GmbH
6.49	Am Beispiel der Endophthalmitis (ein seltenes, aber potenziell schwerwiegendes UE) möchte der pU das Risiko einer intravitrealen Injektion darstellen. Hierzu führt er eine bibliografische Recher-	Die Darstellung der vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelten Ophthalmitis Rate erfolgt in dem mit der Nutzenbewertung publizierten Dossier. Diese Rate, die beispielhaft in der Nutzenbewer-



Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>che durch. Er kommt zu dem Ergebnis, dass die mittlere Endophthalmitis-Rate „nach jeglicher intravitreal verabreichter Substanz 0,044 %“ beträgt. Dieses Ergebnis wurde nicht überprüft, da dem Vorgehen des pU zur Ableitung eines Zusatznutzens insgesamt nicht gefolgt wurde.</p> <p>Anmerkung: Auch wenn das IQWiG dem Vorgehen von BAYER nicht gefolgt ist, bestätigt das IQWiG an dieser Stelle, dass es sich bei der Endophthalmitis um „ein seltenes aber potenziell schwerwiegendes UE“ handelt. Dies hält BAYER für die Nutzenbewertung des G-BA für eine wichtige und patientenrelevante Feststellung.</p> <p>Ergänzend sei darauf hingewiesen, dass das IQWiG die Endophthalmitis-Rate aus dem am 15. Dezember 2012 eingereichten Modul 4 übernommen hat und nicht die aktualisierte Rate verwendet hat, die von BAYER ermittelt wurde, nachdem BAYER die Informationsbeschaffung entsprechend den Anforderungen des G-BA durchgeführt und in einem Ergänzungsdokument vorgelegt hat.</p>	<p>tung genannt wurde, hat keine Auswirkung auf die konkrete Nutzenbewertung, denn der vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte „deskriptive indirekte Vergleich“ erfüllt nicht die Anforderungen an einen adjustierten indirekten Vergleich. So werden Studienarme verschiedener Studien nicht zueinander in Beziehung gesetzt. Der pharmazeutische Unternehmer nimmt stattdessen eine Nutzen-Schaden-Abwägung vor, die nicht endpunktbezogen ist. Die Bewertung patientenrelevanter Endpunkte ist aber notwendig, um eine Abwägung von positiven und negativen Effekten vornehmen zu können. Weiterhin ist unklar, was mit einem „20% besseren Nutzen-Schaden-Profil“ genau gemeint ist und welche Relevanz dieses Ergebnis für Patienten hat, die mit Aflibercept oder Ranibizumab behandelt werden. Der vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte „deskriptive indirekte Vergleich“ ist für die Bewertung des Zusatznutzens daher nicht verwendbar.</p>
6.50	<p>Daten zur Compliance und zu potenziell durch eine erhöhte Compliance verbesserten Effekten bezüglich patientenrelevanter Endpunkte legt der pU nicht vor.</p> <p>Anmerkung: Diese Einschätzung des IQWiG ist nicht nachvollziehbar.</p> <p>BAYER hat in Modul 3.2.2 auf den Seiten 69 bis 74 zwei nicht interventionelle Studien vorgestellt, die übereinstimmend zu dem Ergebnis kommen, dass die Versorgung der Patienten mit neovaskulärer AMD in Deutschland suboptimal ist. In beiden Studien wurden für Ranibuzumab bei Weitem nicht die Frequenzen an Untersu-</p>	<p>Das Argument hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>chungen und Injektionen gemessen, die für eine zulassungskonforme Behandlung erforderlich wären. Beide Studien stellen unabhängig voneinander und übereinstimmend fest, dass die monatlich erforderlichen Kontrollen nicht eingehalten werden. 8,5 Kontrolluntersuchungen im ersten Jahr in der WAVE-Studie (74) sowie 7,8 bzw. 3,4 Arztbesuche im ersten bzw. zweiten Jahr (einschließlich Injektionen) in der AURA-Studie (75) und die in beiden Erhebungen gemessenen Visusergebnisse, die weit unterhalb der in klinischen Studien gemessenen Outcomes liegen, belegen, dass in der Realität nur eine sehr geringe Compliance zum zugelassenen Anwendungsschema von Ranibizumab besteht bzw. möglich ist (siehe Abschnitt 1.5) und dies relevanten Einfluss auf patientenrelevante Endpunkte hat.</p>	
<p><b>6.51</b></p>	<p>Der vom pU durchgeführte „deskriptive indirekte Vergleich“ erfüllt nicht die Anforderungen an einen adjustierten indirekten Vergleich. Anmerkung: Da der G-BA „auf Grundlage der best verfügbaren Evidenz“ bewertet (28), kann vom G-BA in begründeten Fällen auch auf in der Einschätzung des IQWiG „methodisch unzureichende Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens zurückgegriffen“ (1) werden (siehe Abschnitt 3.2).</p>	<p>S. Position des G-BA zum Abschnitt 6.4 der Stellungnahme der Bayer Vital GmbH</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
6.52	<p>Die Bewertung patientenrelevanter Endpunkte ist aber notwendig, um eine Abwägung von positiven und negativen Effekten vornehmen zu können.</p> <p>Anmerkung: Dieser Einschätzung des IQWiG kann nicht gefolgt werden.</p> <p>Der von BAYER vorgelegte „deskriptive indirekte Vergleich“ konnte nicht endpunktbezogen durchgeführt werden, weil es keinen Endpunkt gibt, der in den VIEW-Zulassungsstudien und dem Gutachten der EMA zu Ranibizumab identisch erhoben und ausgewertet wurde. Als zusammenfassende Darstellung braucht der Vergleich in der Wahrnehmung von BAYER auch nicht endpunktbezogen sein, da auch die abschließende Bewertung über den Zusatznutzen ausschließlich in nicht endpunktbezogenen Dimensionen, nämlich Nutzen und/oder Schaden, erfolgt. Dass die Zusammenführung von Endpunkten sinnvoll und notwendig ist, zeigt sich auch in den Überlegungen des IQWiG, im Rahmen seiner auf dem Effizienzgrenzenkonzept basierenden Kosten-Nutzen-Bewertung multiple Endpunkte mittels spezifischer Verfahren (z.B. Discrete Choice oder Analytic Hierarchy Processing) zusammenzufassen. Insofern sollte es auch pharmazeutischen Unternehmen erlaubt sein, unter bestimmten, wie beispielsweise hier vorliegenden Bedingungen, zusammenfassende Darstellungen in einer nicht-endpunktbezogenen Weise durch-</p>	<p>S. Position des G-BA zum Abschnitt 6.4 der Stellungnahme der Bayer Vital GmbH</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zuführen.	
6.53	<p>Weiterhin ist unklar, was mit einem „20% besseren Nutzen-Schaden-Profil“ genau gemeint ist und welche Relevanz dieses Ergebnis für Patienten hat, die mit Aflibercept oder Ranibizumab behandelt werden.</p> <p>Anmerkung: Wie in Modul 4 des Nutzendossiers beschrieben, setzt sich das (mindestens) 20% bessere Nutzen-Schaden-Profil aus den Elementen einer besseren Wirksamkeit, d.h. der höheren Wahrscheinlichkeit des Erreichens des patientenrelevanten Ziels der Visusstabilität, und einer besseren Sicherheit, d.h. der geringeren Wahrscheinlichkeit des Auftretens okularer Nebenwirkungen, zusammen. Wie von Experten übereinstimmend geäußert, hält auch BAYER, wie in Modul 3.2 des Nutzendossiers beschrieben, beide Elemente für relevant. Untersuchungen, die ihre Relevanz für Patienten gemessen haben, liegen nicht vor. BAYER geht jedoch davon aus, dass diese Frage vom G-BA in Zusammenarbeit mit den Patientenvertretern zu klären sein wird.</p>	S. Position des G-BA zum Abschnitt 6.4 der Stellungnahme der Bayer Vital GmbH
6.54	<p>Der vom pU durchgeführte „deskriptive indirekte Vergleich“ ist für die Bewertung des Zusatznutzens daher nicht verwendbar.</p> <p>Anmerkung: Da der G-BA „auf Grundlage der best verfügbaren Evidenz“ bewertet (28), kann vom G-BA in begründeten Fällen auch auf in der Einschätzung des IQWiG „methodisch unzureichende Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens zurückgegriffen“ (1) werden (siehe Abschnitt 3.2).</p>	S. Position des G-BA zum Abschnitt 6.4 der Stellungnahme der Bayer Vital GmbH

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<b>6.55</b>	<p>Anmerkung: In der Bewertung der Aussagekraft der vom IQWiG erstellten Meta-Analyse sollten drei Aspekte berücksichtigt werden:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Gleiche Anzahl der Injektionsprozeduren in allen Studienarmen</li><li>2. Fehlende Power für Nachweis von Sicherheitsunterschieden</li><li>3. Komorbiditäten als Gründe für einen Studienabbruch</li></ol> <p>(Siehe ausführliche Beschreibung in Abschnitt 6.8).</p>	<p>Das Argument hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>6.56</b></p>	<p>Die Ergebnisse der VIEW-Studien stützen damit eine wesentliche Annahme des pU nicht, und das, obwohl der Unterschied in der Anzahl der Injektionen zwischen den Behandlungsgruppen größer war als bei dem aktuellen Zulassungsstatus von Ranibizumab zu erwarten.</p> <p>Anmerkung: Dieser Einschätzung des IQWiG kann nicht gefolgt werden, da es folgende Sachverhalte nicht berücksichtigt.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Gleiche Anzahl der Injektionsprozeduren in allen Studienarmen</li> <li>2. Fehlende Power für Nachweis von Sicherheitsunterschieden</li> <li>3. Komorbiditäten als Gründe für einen Studienabbruch</li> </ol> <p>(Siehe ausführliche Begründung in Abschnitt 6.8).</p>	<p>Das Argument hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>
<p><b>6.57</b></p>	<p>In der VIEW-1-Studie trat eine Endophthalmitis innerhalb von 52 Wochen unter Ranibizumab 3-mal auf und bei weiterer Behandlung über 44 Wochen wurden 2 zusätzliche Ereignisse gezählt. Unter Aflibercept trat keine Endophthalmitis auf. In der VIEW-2-Studie wurde in keiner der Behandlungsgruppen eine Endophthalmitis festgestellt. Insgesamt lässt sich aus diesen Ergebnissen keine Schlussfolgerung ziehen, insbesondere da Ranibizumab häufiger als notwendig verabreicht wurde.</p> <p>Anmerkung: Auch wenn man die Anzahl der Injektionen mit Ranibi-</p>	<p>Das Argument hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zumab von 12,3 auf 8,4 reduzieren würde und die VIEW-Daten als Basis nehmen würde, würde es mehr Endophthalmitis-Fälle in der Ranibizumab-Gruppe als in der Aflibercept-Gruppe geben. Aufgrund der zu erwarteten Häufigkeit solcher Nebenwirkungen lässt sich mit den VIEW-Studien aufgrund der Größe der Studien allerdings kein statistisch signifikanter Unterschied zeigen.</p> <p>Nichtsdestotrotz bleibt der medizinische Fakt, dass jede intravitreale Injektion das Risiko von okularen Nebenwirkungen mit sich trägt. Die Patienten werden im klinischen Alltag von den Augenärzten auch entsprechend aufgeklärt.</p>	
<p><b>6.58</b></p>	<p>Als letzter Aspekt ist zu nennen, dass sich der vom pU postulierte Vorteil von Aflibercept gegenüber Ranibizumab aus einem Unterschied von ca. einer Injektion im ersten Behandlungsjahr ergeben soll. Entsprechend der Zulassung sind 7 bis 8 Injektionen mit Aflibercept im ersten Behandlungsjahr möglich. In den VIEW-Studien wurde Aflibercept im Mittel 7,5 (SD 1,2) im ersten Behandlungsjahr eingesetzt, für Ranibizumab geht der pU auf Basis der Simulation des Herstellers von Ranibizumab von 8,4 Injektionen im ersten Behandlungsjahr aus.</p> <p>Anmerkung: Laut Zulassung (20) sind für Aflibercept im ersten Jahr maximal 7 Injektionen möglich (siehe Abschnitte 2.1 und 2.2).</p> <p>Ergänzend sei auf Folgendes hingewiesen:</p> <p>1. Wenn das IQWiG für Aflibercept als Vergleichsgröße die in den Zulassungsstudien maximal verabreichte Anzahl von Injektionen benutzt, dann muss dies konsequenterweise auch für Ranibizumab erfolgen. In diesem Fall wären 8 Injektionen mit Aflibercept gegen</p>	<p>Das Argument hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>13 Injektionen mit Ranibizumab (d.h. die 4-wöchentliche Applikation) zu vergleichen.</p> <p>2. Die im Gutachten der EMA berechnete Zahl von durchschnittlich 8,4 Injektionen für Ranibizumab im ersten Jahr basiert auf einer Monatsbetrachtung (siehe Tabellen 2 bis 6 des Gutachtens (14)). Für einen Vergleich auf Wochenbasis, wie hier vom IQWiG in der Zählung der Aflibercept-Injektionen vorgenommen, wäre die Anzahl der Injektionen für Ranibizumab ebenso um etwa den Faktor 1,083 (d.h. 52 Wochen [= Wochen pro Jahr] geteilt durch 48 Wochen [= 4 Wochen mal 12]) anzupassen, so dass dann 9,1 Injektionen mit Ranibizumab die relevante Vergleichsgröße wären.</p> <p>2. Zwar äußert sich das IQWiG dahingehend, dass ein Unterschied von 0,4 Injektionen (d.h. 8,4 vs 8,0 Injektionen) zu vernachlässigen ist (siehe Abschnitt 6.27). Leider fehlt allerdings die Aussage, ab welcher Differenz das IQWiG einen Unterschied der Injektionsfrequenzen für patientenrelevant hält bzw. ob die bei methodisch sauberem Vergleich (siehe Punkt 1) bestehende Differenz von 5 Injektionen (d.h. 13 vs. 8 Injektionen) als patientenrelevant anzusehen ist.</p>	
6.59	<p>Die vom pU vorgelegten Auswertungen zum Vergleich von Aflibercept mit Ranibizumab können nicht zur Nutzenbewertung herangezogen werden. Es liegen somit keine verwertbaren Ergebnisse vor. Anmerkung: Dieser Einschätzung des IQWiG kann nicht gefolgt werden.</p> <p>1. Ausgangspunkt der Bewertung des IQWiG ist die arzneimittelrechtliche Zulassung. Feststellungen der Zulassungsbehörden, wie</p>	S. Position des G-BA zum Abschnitt 6.4 der Stellungnahme der Bayer Vital GmbH



Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>das vorgelegte Gutachten der EMA (14) können vom IQWiG nicht von der Bewertung ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 3.4).</p> <p>2. Da der G-BA „auf Grundlage der best verfügbaren Evidenz“ bewertet (28), kann vom G-BA in begründeten Fällen auch auf in der Einschätzung des IQWiG „methodisch unzureichende Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens zurückgegriffen“ (1) werden (siehe Abschnitt 3.2).</p>	
6.60	<p>Die von ihm in Modul 4 dargestellten Daten sind jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept nicht verwertbar (siehe Abschnitt 2.7.2.7).</p> <p>Anmerkung: Dieser Einschätzung des IQWiG kann nicht gefolgt werden.</p> <p>1. Ausgangspunkt der Bewertung des IQWiG ist die arzneimittelrechtliche Zulassung. Feststellungen der Zulassungsbehörden, wie das vorgelegte Gutachten der EMA (14) können vom IQWiG nicht von der Bewertung ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 3.4).</p> <p>2. Da der G-BA „auf Grundlage der best verfügbaren Evidenz“ bewertet (28), kann vom G-BA in begründeten Fällen auch auf in der Einschätzung des IQWiG „methodisch unzureichende Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens zurückgegriffen“ (1) werden (siehe Abschnitt 3.2).</p>	S. Position des G-BA zum Abschnitt 6.4 der Stellungnahme der Bayer Vital GmbH

Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>6.61</b></p>	<p>Da keine relevanten Studien für einen direkten oder indirekten Vergleich bzw. nicht randomisierten vergleichenden Studien vorliegen und keine verwertbaren Angaben aus anderen Auswertungen, werden die Angaben des pU zur Aussagekraft der Nachweise für die vorliegende Nutzenbewertung nicht kommentiert.</p> <p>Anmerkung: Dieser Einschätzung des IQWiG kann nicht gefolgt werden.</p> <p>1. Ausgangspunkt der Bewertung des IQWiG ist die arzneimittelrechtliche Zulassung. Feststellungen der Zulassungsbehörden, wie das vorgelegte Gutachten der EMA (14) können vom IQWiG nicht von der Bewertung ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 3.4).</p> <p>2. Da der G-BA „auf Grundlage der best verfügbaren Evidenz“ bewertet (28), kann vom G-BA in begründeten Fällen auch auf in der Einschätzung des IQWiG „methodisch unzureichende Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens zurückgegriffen“ (1) werden (siehe Abschnitt 3.2).</p>	<p>S. Position des G-BA zum Abschnitt 6.4 der Stellungnahme der Bayer Vital GmbH</p>
<p><b>6.62</b></p>	<p>Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens beschreibt der pU in seinem Dossier nicht.</p> <p>Auf Basis der vorgelegten Unterlagen, insbesondere dem Beleg, dass Ranibizumab im zugelassenen Anwendungsschema einen Visusverlust nicht aufhalten kann (14), in Verbindung mit dem Beleg, dass Aflibercept das patientenrelevante Ziel der „Stabilisierung der Sehfähigkeit (Visusstabilisierung) nach einer initialen Sehverbesserung“ (1) erreicht, beantragt BAYER, dass mindestens ein beträchtlicher Zusatznutzen als belegt gilt (siehe Abschnitte 1.1 bis</p>	<p>Die mit dem Dossier vorgelegten Unterlagen sind zum Beleg des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht hinreichend.</p> <p>Dies hat zur Folge, dass der Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	3.7).	
6.63	<p>Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zum Ausmaß des Zusatznutzens sowie zu Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen auf den von ihm durchgeführten „deskriptiven indirekten Vergleich“, in den Ergebnisse der beiden Zulassungsstudien von Aflibercept, Berechnungen des Herstellers von Ranibizumab aus einem Bewertungsbericht der EMA sowie Annahmen zum Ausmaß des Schadens eingeflossen sind.</p> <p>Anmerkung: Die vorgelegte Referenz (14) ist formal anders zu bewerten, als es hier vom IQWiG beschrieben wird (siehe Abschnitt 3.4).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Siehe Abschnitt 6.4.</p>	S. Position des G-BA zum Abschnitt 6.4 der Stellungnahme der Bayer Vital GmbH

Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>6.64</b></p>	<p>Da keine relevanten bzw. verwertbaren Studien oder Angaben vorliegen, werden die Ausführungen des pU zum Ausmaß des Zusatznutzens sowie zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nicht kommentiert.</p> <p>Anmerkung: Dieser Einschätzung des IQWiG kann nicht gefolgt werden.</p> <p>1. Ausgangspunkt der Bewertung des IQWiG ist die arzneimittelrechtliche Zulassung. Feststellungen der Zulassungsbehörden, wie das vorgelegte Gutachten der EMA (14) können vom IQWiG nicht von der Bewertung ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 3.4).</p> <p>2. Da der G-BA „auf Grundlage der best verfügbaren Evidenz“ bewertet (28), kann vom G-BA in begründeten Fällen auch auf in der Einschätzung des IQWiG „methodisch unzureichende Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens zurückgegriffen“ (1) werden (siehe Abschnitt 3.2).</p>	<p>S. Position des G-BA zum Abschnitt 6.4 der Stellungnahme der Bayer Vital GmbH</p>
<p><b>6.65</b></p>	<p>Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Aflibercept eingesetzt, da laut pU keine Studien vorlagen, in denen Ranibizumab im aktuellen Zulassungsstatus eingesetzt wurde (siehe Modul 4, Abschnitt 4.5.1). Diese Begründung ist nachvollziehbar. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.</p> <p>Anmerkung: Der Einschätzung des IQWiG im ersten Absatz kann vollumfänglich gefolgt werden, der im zweiten Absatz jedoch nicht.</p> <p>1. Das IQWiG bestätigt an dieser Stelle, das von BAYER durch eine</p>	<p>S. Position des G-BA zum Abschnitt 6.4 der Stellungnahme der Bayer Vital GmbH</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>aufwändige Informationsbeschaffung nachgewiesene Fehlen einer Studie von Ranibizumab im zugelassenen Anwendungsschema.</p> <p>2. Da der G-BA „auf Grundlage der best verfügbaren Evidenz“ bewertet (28), kann vom G-BA auf Grundlage des hiermit begründeten Falles auch auf in der Einschätzung des IQWiG „methodisch unzureichende Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens zurückgegriffen“ (1) werden (siehe Abschnitt 3.2). Insofern ergibt sich als Konsequenz, dass der G-BA auf Basis dieser Bestätigung eine Begründung hat, auch weit von Evidenzstufe I abweichen zu können.</p>	
<p><b>6.66</b></p>	<p>Die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage des unveröffentlichten Bewertungsberichtes der EMA mit einer mathematischen Simulation des Herstellers befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.5.2) des Dossiers.</p> <p>Anmerkung: Die vorgelegte Referenz (14) ist formal anders zu bewerten, als es hier vom IQWiG beschrieben wird (siehe Abschnitt 3.4).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Siehe Abschnitt 6.5.</p>	<p>S. Position des G-BA zum Abschnitt 6.4 der Stellungnahme der Bayer Vital GmbH</p>

Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>6.67</b></p>	<p>Aus Sicht des pU ist der Bewertungsbericht der EMA mit einer mathematischen Simulation des Herstellers daher die bestverfügbare Evidenz (an anderen Stellen in Modul 4 ordnet der pU sie der Evidenzstufe V zu) und damit die Bewertungsgrundlage.</p> <p>Anmerkung: Die vorgelegte Referenz (14) ist formal anders zu bewerten, als es hier vom IQWiG beschrieben wird (siehe Abschnitt 3.4).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Siehe Abschnitt 6.4.</p>	<p>S. Position des G-BA zum Abschnitt 6.4 der Stellungnahme der Bayer Vital GmbH</p>
<p><b>6.68</b></p>	<p>Allein aus der Tatsache, dass keine Studien im aktuellen Zulassungsstatus von Ranibizumab vorliegen, kann nicht abgeleitet werden, dass auf methodisch unzureichende Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens zurückgegriffen werden kann.</p> <p>Anmerkung: Dieser Feststellung des IQWiG kann nicht gefolgt werden.</p> <p>1. Ausgangspunkt der Bewertung des IQWiG ist die arzneimittelrechtliche Zulassung. Feststellungen der Zulassungsbehörden, wie</p>	<p>S. Position des G-BA zum Abschnitt 6.4 der Stellungnahme der Bayer Vital GmbH</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>das vorgelegte Gutachten der EMA (14) können vom IQWiG nicht von der Bewertung ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 3.4).</p> <p>2. Da der G-BA „auf Grundlage der best verfügbaren Evidenz“ bewertet (28), kann vom G-BA in begründeten Fällen auch auf in der Einschätzung des IQWiG „methodisch unzureichende Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens zurückgegriffen“ (1) werden (siehe Abschnitt 3.2).</p>	
<p><b>6.69</b></p>	<p><b>Der Ableitung von Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis der im Dossier präsentierten Auswertungen wird nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.7.2.7).</b></p> <p>Anmerkung: Dieser Einschätzung des IQWiG kann nicht gefolgt werden.</p> <p>1. Ausgangspunkt der Bewertung des IQWiG ist die arzneimittelrechtliche Zulassung. Feststellungen der Zulassungsbehörden, wie das vorgelegte Gutachten der EMA (14) können vom IQWiG nicht von der Bewertung ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 3.4).</p> <p>2. Da der G-BA „auf Grundlage der best verfügbaren Evidenz“ bewertet (28), kann vom G-BA in begründeten Fällen auch auf in der Einschätzung des IQWiG „methodisch unzureichende Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens zurückgegriffen“ (1) werden (siehe Abschnitt 3.2).</p>	<p>S. Position des G-BA zum Abschnitt 6.4 der Stellungnahme der Bayer Vital GmbH</p>

Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>6.70</b></p>	<p>Die vom pU herangezogenen Auswertungen werden nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt.</p> <p>Anmerkung: Dieser Feststellung des IQWiG kann nicht gefolgt werden.</p> <p>1. Ausgangspunkt der Bewertung des IQWiG ist die arzneimittelrechtliche Zulassung. Feststellungen der Zulassungsbehörden, wie das vorgelegte Gutachten der EMA (14) können vom IQWiG nicht von der Bewertung ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 3.4).</p> <p>2. Da der G-BA „auf Grundlage der best verfügbaren Evidenz“ bewertet (28), kann vom G-BA in begründeten Fällen auch auf in der Einschätzung des IQWiG „methodisch unzureichende Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens zurückgegriffen“ (1) werden (siehe Abschnitt 3.2).</p>	<p>S. Position des G-BA zum Abschnitt 6.4 der Stellungnahme der Bayer Vital GmbH</p>
<p><b>6.71</b></p>	<p>Dem pU wird gefolgt, dass die VIEW-Studien vor Änderung der Anpassung des Zulassungsstatus von Ranibizumab durchgeführt wurden. Allerdings entspricht das Anwendungsschema von Ranibizumab in den VIEW-Studien auch nicht dem zugelassenen Anwendungsschema vor dessen Anpassung, da auch hier ein visusbasiertes Bedarfsschema verfolgt wurde, unter dem laut Berechnungen des Herstellers im Bewertungsbericht der EMA 6,4 Injektionen zu erwarten gewesen wären (siehe bspw. Modul 3, Abschnitt 3.2.2).</p> <p>Anmerkung: Es bleibt unklar, was das IQWiG mit dem ergänzenden</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer schließt sich der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA an, jedoch legt er keine Daten entsprechend des zugelassenen Behandlungsschemas vor.</p>



Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zweiten Satz ausdrücken möchte.</p> <p>1. BAYER hat aus guten und nachvollziehbaren Gründen eine Zulassungsstudie gegen das nachgewiesenen wirksamste Anwendungsschema von Ranibizumab, nämlich die fix monatliche Anwendung, durchgeführt (siehe Abschnitt 3.3) und zurecht nicht gegen einen Komparatorarm, von dem zu einem späteren Zeitpunkt festgestellt wird, dass er nur zu suboptimalen Ergebnissen führt.</p> <p>2. Da nicht anzunehmen ist, dass das IQWiG einer Nutzenbewertung von Aflibercept gegen Ranibizumab im früher zugelassenen Anwendungsschema zugestimmt hätte, ist dieser Hinweis insgesamt als nicht relevant zu betrachten.</p>	
<p><b>7. Kosten der Therapie</b></p>		
<p>7.1.</p>	<p>Der therapeutische Bedarf liegt laut Angabe des pU in der Stabilisierung der Sehfähigkeit (Visusstabilisierung) nach einer initialen Sehverbesserung. Die Angaben des pU zum therapeutischen Bedarf sind in ihrer Darstellung nachvollziehbar und plausibel.</p> <p>Anmerkung: Wie in Abschnitt 1.1 ausgeführt, handelt es sich aus der Sicht von BAYER bei dieser Feststellung um die für alle Beteiligten wichtigste und für die Patienten ermutigendste Aussage. Allerdings wird in dieser verkürzten Form vom IQWiG übersehen, dass dieses Ziel in engem Zusammenhang zum Bedarf an weniger Injektionen und reduzierter Patientenbelastung steht. Zwar werden vom IQWiG die Darstellungen von BAYER zum therapeutischen Bedarf, die in Modul 3 des Nutzendossiers auf den Seiten 47 bis 79 erfolgen, als „nachvollziehbar und plausibel“ angesehen, jedoch wird das mehrfach beschriebene Ziel der Injektionsreduktion nicht auf-</p>	<p>Das Argument hat keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gegriffen. Dies kann daran liegen, dass sich die Aussage zur Nachvollziehbarkeit und Plausibilität ggf. nur auf die ersten beiden Absätze von Modul 3.2.3 (d.h. „Ziele der Behandlung“) bezieht.</p> <p>Für BAYER stellt sich die Frage, ob das IQWiG in Abschnitt 3.1.2 seiner Dossierbewertung ggf. auch weitere Aussagen zum therapeutischen Bedarf, insbesondere zu</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- „Optimierungsversuche des Behandlungsschemas von Ranibizumab“</li> <li>- „Unterversorgung von Patienten mit neovaskulärer AMD“</li> <li>- „Aflibercept bietet umsetzbaren Zusatznutzen“</li> </ul> <p>für „nachvollziehbar und plausibel“ hält, oder ob Aussagen zu diesen patientenrelevanten Aspekten ggf. an anderer Stelle der Dossierbewertung zu finden sind.</p> <p>Sollte das IQWiG nicht alle Elemente der Darstellungen zum „Therapeutischen Bedarf“ in Modul 3.2.3 des Nutzendossiers für „nachvollziehbar und plausibel“ halten, wäre aus Sicht von BAYER ein ergänzender Hinweis für das weitere Bewertungsverfahren hilfreich.</p>	
7.2.	<p>Anmerkung: Dieser Einschätzung des IQWiG kann nicht gefolgt werden.</p> <p>1. Ausgangspunkt der Bewertung des IQWiG ist die arzneimittelrechtliche Zulassung. Feststellungen der Zulassungsbehörden, wie das vorgelegte Gutachten der EMA (<a href="#">14</a>) können vom IQWiG nicht von der Bewertung ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 3.4).</p> <p>2. Da der G-BA „auf Grundlage der best verfügbaren Evidenz“ bewertet (<a href="#">28</a>), kann vom G-BA in begründeten Fällen auch auf in der Einschätzung des IQWiG „methodisch unzureichende Daten zur</p>	S. Position des G-BA zum Abschnitt 6.4 der Stellungnahme der Bayer Vital GmbH

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ableitung eines Zusatznutzens zurückgegriffen“ (1) werden (siehe Abschnitt 3.2).</p> <p>3. Auf Basis der vorgelegten Unterlagen, insbesondere dem Beleg, dass Ranibizumab im zugelassenen Anwendungsschema einen Visusverlust nicht aufhalten kann (14), in Verbindung mit dem Beleg, dass Aflibercept das patientenrelevante Ziel der „Stabilisierung der Sehfähigkeit (Visusstabilisierung) nach einer initialen Sehverbesserung“ (1) erreicht, ist in der Wahrnehmung von BAYER mindestens ein beträchtlicher Zusatznutzen als belegt anzusehen (siehe Abschnitte 1.1 bis 3.7).</p>	
<p><b>7.3.</b></p>	<p>Für das 2. bzw. die darüber hinausgehenden Jahre macht der pU keine Angaben.</p> <p>Anmerkung: BAYER hat Im Nutzendossier die fehlende Faktenlage beschrieben, aus der sich keine validen Angaben für das zweite oder folgende Jahre nachvollziehbar und plausibel ableiten lassen (siehe Modul 3, Seite 199). BAYER unterstützt den Vorschlag des IQWiG, im Rahmen der Nutzenbewertung nach den ersten 12 Monaten für beide Arzneimittel jeweils minimale und maximale Behandlungsfrequenzen zu verwenden.</p>	<p>Das Argument hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung, denn hinsichtlich des Verbrauchs wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Behandlungsschemata als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet.</p>

Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
7.4.	<p>Für Aflibercept schreibt die Fachinformation für das 1. Jahr ein fixes Behandlungsschema vor (7 Injektionen pro Jahr) und geht im 2. Jahr von einer individualisierten Therapie aus, wobei es keine ausdrückliche Beschränkung der Anzahl der Injektionen gibt.</p> <p>Anmerkung: Entsprechend der Zulassung wird „die Behandlung mit Eylea [...] mit drei Injektionen im monatlichen Abstand initiiert, gefolgt von einer Injektion alle zwei Monate“ und „nach den ersten 12 Monaten der Behandlung mit Eylea kann das Behandlungsintervall basierend auf dem funktionellen und morphologischen Verlauf verlängert werden. In diesem Fall sollte das Kontrollintervall durch den behandelnden Arzt festgesetzt werden, dieses kann häufiger sein, als das Injektionsintervall.“ (20) Das bedeutet, dass auch nach dem ersten Jahr höchstens alle zwei Monate eine Injektion erfolgt, d.h. 6 Injektionen pro Jahr anfallen. Wenn der behandelnde Arzt basierend auf dem funktionellen und morphologischen Verlauf das Behandlungsintervall verlängert, sinkt die Anzahl an Injektionen pro Jahr entsprechend. Entsprechend der Zulassung ist aber nicht vorgesehen, dass der behandelnde Arzt nach dem ersten Jahr das Intervall zwischen zwei Injektionen verkürzen kann, so dass in keinem Fall eine höhere Zahl als 6 Injektionen pro Jahr anfallen kann.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Für Aflibercept schreibt die Fachinformation für das 1. Jahr ein fixes Behandlungsschema vor (7 Injektionen pro Jahr) und geht <u>ab dem</u> 2. Jahr von einer <u>auf dem funktionellen und morphologischen Verlauf basierenden</u> Therapie <u>mit maximal 6 Injektionen</u> aus.</p>	<p>Die Anwendungshäufigkeit von Aflibercept ergibt sich für die Nutzenbewertung aufgrund der Zulassung: Für das erste Jahr der Therapie wird nach der Fachinformation die Behandlung mit Aflibercept mit drei Injektionen im monatlichen Abstand initiiert, gefolgt von einer Injektion alle zwei Monate, somit 7 Injektionen im ersten Behandlungsjahr. Nach den ersten 12 Monaten der Behandlung kann das Injektionsintervall basierend auf dem funktionellen und morphologischen Verlauf verlängert werden. Somit sind von 1 bis zu 6 Injektionen in den Folgejahren erforderlich.</p>

Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
7.5.	<p>Laut Fachinformation kann das Behandlungsintervall nach den ersten 12 Monaten basierend auf dem funktionellen und morphologischen Verlauf verlängert werden. Das Kontrollintervall hierfür, welches kürzer als das Behandlungsintervall sein kann, soll durch den behandelnden Arzt festgesetzt werden.</p> <p>Anmerkung: Entsprechend der zugelassenen Anwendungsempfehlung ist für Aflibercept nicht vorgesehen, dass das Kontrollintervall beliebig festgesetzt werden kann, sondern explizit nur in dem Fall, dass das Injektionsintervall verlängert wird: „Nach den ersten 12 Monaten der Behandlung mit Eylea kann das Behandlungsintervall basierend auf dem funktionellen und morphologischen Verlauf verlängert werden. <u>In diesem Fall</u> sollte das Kontrollintervall durch den behandelnden Arzt festgesetzt werden, dieses kann häufiger sein, als das Injektionsintervall.“ (20)</p>	<p>S. Position des G-BA zum Abschnitt 7.4 der Stellungnahme der Bayer Vital GmbH</p>
7.6.	<p>Bei Ranibizumab ist laut Fachinformation lediglich die Mindestzahl der Injektionen in der Initialbehandlung bzw. bei Wiederaufnahme nach Verschlechterung vorgegeben, im Übrigen ist die Behandlung individualisiert und die Verlaufsdagnostik erfolgt durch Kontrolle des Visus.</p> <p>Anmerkung: Zu „individualisierter Behandlung“ schreibt der Leiter des IQWiG, Prof. Windeler, unter dem Titel „Individualisierte Medizin – unser (Un)Verständnis“ (76) Folgendes:</p>	<p>Das Argument hat keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>„Eine sogenannte ‚individualisierte‘ oder ‚personalisierte‘ Medizin erfreut sich zurzeit einer großen Aufmerksamkeit. Zahlreiche Beiträge in Fachzeitschriften und auch in der Tagespresse verweisen auf eine vielversprechende Zukunft. Kongresse werden veranstaltet, Fördermittel ausgelobt – alles Anzeichen dafür, dass dies als ein sehr attraktives und zukunftsweisendes medizinisches Konzept angesehen wird. In Buchtiteln wird auch deutlich, welche Richtung bei dieser sogenannten individualisierten Medizin eingeschlagen werden soll. Mit ‚Biologie für die Seele‘ oder ‚Meine Gene – mein Leben‘ wird unmissverständlich deutlich, dass hier nicht die seit Jahrhunderten selbstverständliche individuelle Ausrichtung üblicher Medizin gemeint ist – was auch keine wirkliche Neuigkeit wäre – sondern, dass diese Individualisierung sich neue oder zukünftig erhoffte Erkenntnisse der Biologie und hier speziell der Humangenetik zu Nutze machen will.“</p> <p>Bei der Therapie mit Ranibizumab handelt es sich gerade nicht um eine für jeden Patienten spezifische Therapie, da laut Fachinformation (6) genau vorgeschrieben ist, wann, wie oft und wie viel jedem Patienten zu injizieren ist und zwar unabhängig von Faktoren wie Geschlecht, Gewicht, ethnischer Zugehörigkeit oder den oben erwähnten biologisch-genetischen Unterschieden. Aus der Fachinformation wird deutlich, dass einzig und allein der Zeitpunkt der Reinjektion, wenn der Visus bei den monatlichen Kontrollen wieder abfällt, von Patient zu Patient unterschiedlich sein kann. Davor und danach folgt jeder Patient dem vorgegebenen Schema von monatlichen Injektionen, bis der Visus (wieder) stabil ist, was anfänglich mindestens drei und später mindestens zwei Injektionen erfordert.</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung: Bei Ranibizumab ist laut Fachinformation lediglich die Mindestzahl der Injektionen in der Initialbehandlung bzw. bei Wiederaufnahme nach Verschlechterung <u>des Visus</u> vorgegeben, im Übrigen <u>erfolgen die Injektionen in monatlichem Abstand bis zur Visusstabilität</u> und die Verlaufsdiagnostik durch <u>monatliche</u> Kontrolle des Visus.</p>	
<p><b>7.7.</b></p>	<p><u>Hieraus ergeben sich 0,018 Dosiseinheiten als DDD. Die genaue Quelle bzw. Herleitung dieser Zahl bleibt jedoch unklar.</u>            Anmerkung: Diese Einschätzung des IQWiG ist nicht nachvollziehbar.            In Modul 3.3.2 findet sich auf Seite 206 folgende Herleitung: „Eine Berechnung der DDD analog zu der von der Arbeitsgruppe ATC/DDD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen für Ranibizumab durchgeführten Rechnung ergibt für Aflibercept 0,018 DE P. Grundlage für diese Zahl ist eine Injektion alle 8 Wochen, d. h. 1/56.            Initiale Aufsättigungsphasen werden im Rahmen der Ermittlung der DDD nicht betrachtet. Wenn die WHO keine DDD vorgibt, wird, wie für Ranibizumab beschrieben, „auf das Anwendungsgebiet und die mittlere tägliche Erhaltungsdosis der Fachinformationen zurückgegriffen“ (14). Der Durchschnittsverbrauch pro Jahr ist für Aflibercept folglich 6,5 DDD (= 365 Tage x 0,018 DE P), entsprechend 6,5 Injektionen.“</p>	<p>Das Argument hat keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung. 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.</p>
<p><b>7.8.</b></p>	<p><u>In beiden Fällen versäumt der pU es, den Jahresverbrauch nach Fachinformation in DDDs darzustellen.</u></p>	<p>Das Argument hat keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung. Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurch-</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: Diese Einschätzung des IQWiG ist nicht nachvollziehbar.</p> <p>1. In Modul 3.3.2 finden sich auf Seite 206 folgende Angaben: „Pro Jahr ergibt sich für Ranibizumab damit nach den amtlichen DDD pro Patient ein Verbrauch von 13 DDD (= 365 Tage x 0,036 DE P), entsprechend 13 Injektionen.“ und „Der Durchschnittsverbrauch pro Jahr ist für Aflibercept folglich 6,5 DDD (= 365 Tage x 0,018 DE P), entsprechend 6,5 Injektionen.“</p> <p>2. In Modul 3.3.2 finden sich die identischen Angaben in Tabelle 3-40 auf Seite 205.</p> <p>3. Eine Darstellung eines „Jahresverbrauchs nach Fachinformation in DDDs“ ist nicht möglich, da – wie in Modul 3.3.2 dargestellt – die Kriterien für die Festlegung einer DDD nur in begrenztem Umfang mit der Fachinformation übereinstimmen. So wurde für Ranibizumab – trotz mehrfacher Änderungsvorschläge von NOVARTIS – seit 2008 ein Jahresverbrauch von 13 DDD (= 365 Tage x 0,036 DE P) festgesetzt.</p>	<p>schnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl von Injektionen ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Behandlungsschemata als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet.</p>
7.9.	<p>Der pU gibt für die Preise für Aflibercept und Ranibizumab keine Quelle an, sodass die Herkunft nicht nachvollzogen werden kann. Die Angaben des pU weichen leicht von der Lauer-Steuer vom Stand 01.02.2013 ab. Die Kosten für Aflibercept und Ranibizumab sind nach Abzug der Rabatte 1075,04 € bzw. 1102,58 € pro Durchstechflasche.</p> <p>Anmerkung: Die vom IQWiG genannten Medikamentenkosten entsprechen den aktuellen Werten. Die Differenzen zu den Angaben im Nutzendossier kommen unter anderem durch eine zwischenzeit-</p>	<p>Das Argument hat keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung. Die Therapiekosten für die Nutzenbewertung basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Steuer (Stand: 01. Mai 2013).</p>



Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	liche Absenkung des Apothekenrabatts zustande.	
7.10	<p>Eine vom pU erwähnte, aber in der Berechnung nicht verwandte Zusatzleistung ist die SD-OCT-Verlaufsuntersuchung. Hierfür gibt es bisher ebenfalls keine EBM-Ziffer. Vielfach findet auch hier eine Zahlung über Selektivverträge statt, sodass aus Sicht des Instituts Kosten in Höhe von 60 € plausibel sind.</p> <p>Anmerkung: Die Kosten der SD-OCT-Verlaufsuntersuchung wurden in der Berechnung nicht berücksichtigt, da es sich um eine bisher in der GKV nicht regelhaft zur Erstattung vorgesehene Leistung handelt, sondern um eine IGeL-Leistung. Auch wenn mit Aflibercept nach den ersten zwölf Monaten der Behandlung das Injektionsintervall basierend auch auf dem morphologischen Verlauf verlängert werden kann, bleibt die SD-OCT-Untersuchung weiterhin grundsätzlich eine IGeL-Leistung. In den Selektivverträgen, in denen eine Erstattung durch gesetzliche Krankenkassen vereinbart ist, ist dies bisher in nicht diskriminierender Weise für Ranibizumab und Aflibercept in gleicher Weise vorgesehen.</p> <p>Das IQWiG berechnet dennoch <u>ausschließlich für Aflibercept</u> die Jahrestherapiekosten unter Einbeziehung einer pauschalen und flä-</p>	<p>Die Kosten für die morphologischen Untersuchungen, z.B. optische Kohärenz Tomographie OCT, sind zum Zeitpunkt des Beschlusses nicht zu quantifizieren, da diese Untersuchungen bisher nicht im EBM abgebildet sind.</p>

Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>chendeckenden Erstattung der SD-OCT-Untersuchung. Dem kann seitens BAYER unter der Prämisse zugestimmt werden, dass tatsächlich die flächendeckende Erstattung der SD-OCT-Untersuchung für Aflibercept gewährleistet wird.</p> <p>Wie in Abschnitt 1.6 beschrieben, sieht BAYER auch im ersten Jahr die Durchführung von morphologischen Kontrolluntersuchungen für sinnvoll an, da nur auf dieser Basis ein Behandlungsverlauf dokumentiert und darauf basierend nach den ersten 12 Monaten die Entscheidung über eine eventuelle Verlängerung des Injektionsintervalls getroffen werden kann.</p> <p>Es werden deshalb unter der Prämisse einer flächendeckenden Erstattung der SD-OCT-Untersuchung für Aflibercept die Jahrestherapiekosten in den Abschnitten 7.12 und 9.2 sowohl mit als auch ohne Erstattung der SD-OCT-Untersuchung dargestellt.</p>	
7.11	<p>Zudem macht der pU keine Angaben über die Jahrestherapiekosten nach dem 1. Jahr der Therapie.</p> <p>Anmerkung: BAYER hat im Nutzendossier die fehlende Faktenlage beschrieben, aus der sich keine validen Angaben für das zweite oder folgende Jahre nachvollziehbar und plausibel ableiten lassen (siehe Modul 3, Seite 199). BAYER unterstützt den Vorschlag des IQWiG, die Jahrestherapiekosten nach den ersten 12 Monaten für beide Arzneimittel jeweils auf Basis von minimalen und maximalen Behandlungsfrequenzen zu berechnen.</p>	<p>Das Argument hat keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung. Die Therapiekosten für die Nutzenbewertung basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 01. Mai 2013).</p>

Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
7.12	<p>Für die Kosten pro Injektion inkl. Zusatzleistungen geht das Institut bei Aflibercept von 1404,94 € aus. Unter Beachtung der Vorgaben der Fachinformation fallen für Aflibercept im 1. Therapiejahr Jahrestherapiekosten in Höhe von 9789,88 € an. In den folgenden Therapiejahren sind die minimalen Jahrestherapiekosten inkl. Zusatzleistungen 1509,64 € (dauerhafte Behandlung, aber nur 1 Injektion notwendig) und die maximalen Jahrestherapiekosten inkl. Zusatzleistungen 17 460,08 € (Annahme von 12 Injektionen pro Jahr, die Fachinformation sieht keine Beschränkung der Injektionsanzahl vor).</p> <p>Anmerkung: Die Kosten pro Injektion für Aflibercept in Höhe von 1.404,94 € sind zutreffend. Die Jahrestherapiekosten im ersten Jahr werden auf Basis von 7 Injektionen berechnet und sind ohne Berücksichtigung von SD-OCT-Untersuchungen in Höhe von 9.789,88 € ebenfalls zutreffend berechnet.</p> <p>Unter Nutzung der Quartalspauschale (Ziffer 06212 „Augenärztliche Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres“) für die funktionellen Verlaufsuntersuchungen ergeben sich für Aflibercept folgende Kosten:</p> <table border="0" data-bbox="273 1209 1160 1353"> <tr> <td>7 * Kosten des Arzneimittels</td> <td>á 1.075,04 €</td> <td>=</td> <td></td> </tr> <tr> <td>7.525,28 €</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>7 * Intravitreale Injektion</td> <td>á 265,00 €</td> <td>=</td> <td>1.855,00 €</td> </tr> <tr> <td>7 * Nachuntersuchung</td> <td>á 50,00 €</td> <td>=</td> <td>350,00 €</td> </tr> </table>	7 * Kosten des Arzneimittels	á 1.075,04 €	=		7.525,28 €				7 * Intravitreale Injektion	á 265,00 €	=	1.855,00 €	7 * Nachuntersuchung	á 50,00 €	=	350,00 €	<p>Die Berechnung erfolgte für die Kosten entsprechend des zugelassenen Behandlungsschemas.</p> <p>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.</p> <p>Zu Aflibercept: Für das erste Jahr der Therapie wird nach der Fachinformation die Behandlung mit Aflibercept mit drei Injektionen im monatlichen Abstand initiiert, gefolgt von einer Injektion alle zwei Monate, somit 7 Injektionen im ersten Behandlungsjahr. Nach den ersten 12 Monaten der Behandlung kann das Injektionsintervall basierend auf dem funktionellen und morphologischen Verlauf verlängert werden. Somit sind von 1 bis zu 6 Injektionen in den Folgejahren erforderlich.</p> <p>Ranibizumab: Nach der Fachinformation von Ranibizumab erfolgt eine monatliche Behandlung, bis der Visus bei drei aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil bleibt. Somit sind 3 bis 12 Injektionen im ersten Behandlungsjahr erforderlich. Nach Erreichen eines stabilen Visus sollte der Visus des Patienten monatlich kontrolliert werden, die Behandlung wird dann wieder aufgenommen, wenn bei der Kontrolle ein Verlust der Sehschärfe infolge einer feuchten AMD festgestellt wird. Somit sind in Folgejahren von 0 bis zu 12 Injektionen erforderlich.</p>
7 * Kosten des Arzneimittels	á 1.075,04 €	=																
7.525,28 €																		
7 * Intravitreale Injektion	á 265,00 €	=	1.855,00 €															
7 * Nachuntersuchung	á 50,00 €	=	350,00 €															

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4 * Funkt. Verlaufsuntersuchung á 14,90 € = 59,60 €  <u>9.789,88 €</u></p> <p>Im Falle einer Berücksichtigung von 7 SD-OCT-Untersuchungen, d.h. jeweils einer Kontrolle zu jedem Injektionszeitpunkt, würden Jahrestherapiekosten in Höhe von 10.209,88 € anfallen:</p> <p>7 * Kosten des Arzneimittels á 1.075,04 € = 7.525,28 €</p> <p>7 * Intravitreale Injektion á 265,00 € = 1.855,00 €</p> <p>7 * Nachuntersuchung á 50,00 € = 350,00 €</p> <p>4 * Funkt. Verlaufsuntersuchung á 14,90 € = 59,60 €</p> <p>7 * Morphol. Verlaufsuntersuchung á 60,00 € = 420,00 €</p> <p style="text-align: right;"><u>10.209,88 €</u></p> <p>In den folgenden Therapiejahren liegen die minimalen Jahrestherapiekosten mit mindestens einer Injektion wie vom IQWiG berechnet unter Berücksichtigung mindestens einer SD-OCT-Untersuchung bei 1.509,64 €</p> <p>1 * Kosten des Arzneimittels á 1.075,04 € = 1.075,04 €</p> <p>1 * Intravitreale Injektion á 265,00 € = 265,00 €</p> <p>1 * Nachuntersuchung á 50,00 € = 50,00 €</p> <p>4 * Funkt. Verlaufsuntersuchung á 14,90 € = 59,60 €</p> <p>1 * Morphol. Verlaufsuntersuchung á 60,00 € = 60,00 €</p> <p style="text-align: right;"><u>1.509,64 €</u></p> <p>Für die Berechnung der maximalen Therapiekosten in den Folgejahren geht das IQWiG allerdings von zwei falschen Annahmen</p>	<p>Kosten für zusätzliche notwendige GKV-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.</p> <p>Die Kontrollen des Visus sind in der fachärztlichen Grundpauschale enthalten.</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.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																
	<p>aus. Zum einen kann Aflibercept entsprechend der zugelassenen Anwendungsempfehlung nicht häufiger als zweimonatlich appliziert werden (siehe Abschnitte 2.3 und 7.4), so dass maximal 6 Injektionen pro Jahr möglich sind. Zum anderen ist es entsprechend der zugelassenen Anwendungsempfehlung nicht vorgesehen, dass das Kontrollintervall beliebig festgesetzt werden kann, sondern explizit nur in dem Fall, dass das Injektionsintervall verlängert wird: „Nach den ersten 12 Monaten der Behandlung mit Eylea kann das Behandlungsintervall basierend auf dem funktionellen und morphologischen Verlauf verlängert werden. <u>In diesem Fall</u> sollte das Kontrollintervall durch den behandelnden Arzt festgesetzt werden, dieses kann häufiger sein, als das Injektionsintervall.“ <a href="#">(20)</a></p> <p>Die maximalen Jahrestherapiekosten für Aflibercept liegen damit für die maximal möglichen 6 Injektionen in einem Folgejahr bei 8.399,84 €</p> <table data-bbox="275 877 1131 1093"> <tr> <td>6 * Kosten des Arzneimittels</td> <td>á 1.075,04 €</td> <td>=</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="4">6.450,24 €</td> </tr> <tr> <td>6 * Intravitreale Injektion</td> <td>á 265,00 €</td> <td>=</td> <td>1.590,00 €</td> </tr> <tr> <td>6 * Nachuntersuchung</td> <td>á 50,00 €</td> <td>=</td> <td>300,00 €</td> </tr> <tr> <td>4 * Funkt. Verlaufsuntersuchung</td> <td>á 14,90 €</td> <td>=</td> <td>59,60 €</td> </tr> <tr> <td colspan="3"></td> <td><u>8.399,84 €</u></td> </tr> </table> <p>Im Falle, dass zulassungskonform zu den Injektionsterminen jeweils eine SD-OCT-Untersuchung durchgeführt und erstattet würde (siehe Abschnitt 7.10), lägen die maximalen Jahrestherapiekosten in einem Folgejahr bei 8.759,84 €</p> <table data-bbox="275 1252 1052 1316"> <tr> <td>6 * Kosten des Arzneimittels</td> <td>á 1.075,04 €</td> <td>=</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="4">6.450,24 €</td> </tr> </table>	6 * Kosten des Arzneimittels	á 1.075,04 €	=		6.450,24 €				6 * Intravitreale Injektion	á 265,00 €	=	1.590,00 €	6 * Nachuntersuchung	á 50,00 €	=	300,00 €	4 * Funkt. Verlaufsuntersuchung	á 14,90 €	=	59,60 €				<u>8.399,84 €</u>	6 * Kosten des Arzneimittels	á 1.075,04 €	=		6.450,24 €				
6 * Kosten des Arzneimittels	á 1.075,04 €	=																																
6.450,24 €																																		
6 * Intravitreale Injektion	á 265,00 €	=	1.590,00 €																															
6 * Nachuntersuchung	á 50,00 €	=	300,00 €																															
4 * Funkt. Verlaufsuntersuchung	á 14,90 €	=	59,60 €																															
			<u>8.399,84 €</u>																															
6 * Kosten des Arzneimittels	á 1.075,04 €	=																																
6.450,24 €																																		

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>6 * Intravitreale Injektion á 265,00 € = 1.590,00 €            6 * Nachuntersuchung á 50,00 € = 300,00 €            4 * Funkt. Verlaufsuntersuchung á 14,90 € = 59,60 €            6 * Morphol. Verlaufsuntersuchung á 60,00 € = 360,00 €</p> <p style="text-align: right;"><u>8.759,84 €</u></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Für die Kosten pro Injektion inkl. Zusatzleistungen geht das Institut bei Aflibercept von 1.404,94 € aus. Unter Beachtung der Vorgaben der Fachinformation fallen für Aflibercept im 1. Therapiejahr Jahrestherapiekosten <u>inkl. Zusatzleistungen und SD-OCT-Untersuchungen</u> in Höhe von <u>10.209,88 €</u> an. In den folgenden Therapiejahren sind die minimalen Jahrestherapiekosten inkl. Zusatzleistungen <u>und SD-OCT-Untersuchungen</u> 1.509,64 € (dauerhafte Behandlung, aber nur 1 Injektion notwendig) und die maximalen Jahrestherapiekosten inkl. Zusatzleistungen <u>und SD-OCT-Untersuchungen</u> <u>8.759,84 €</u> (<u>max. 6</u> Injektionen pro Jahr <u>laut</u> Fachinformation).</p>	
7.13	<p>Für die Kosten pro Injektion inkl. Zusatzleistungen geht das Institut bei Ranibizumab von 1432,18 € pro Injektion aus. Unter Beachtung der Vorgaben der Fachinformation fallen für Ranibizumab minimale Jahrestherapiekosten inkl. Zusatzleistungen von 4311,44 € (nur 3 Injektionen notwendig) und maximale Jahrestherapiekosten inkl. Zusatzleistungen von 17 066,96 € (max. 12 Injektionen pro Jahr laut Fachinformation) an. Im 2. und weiteren Therapiejahren können die minimalen Jahrestherapiekosten auf 2894,16 € fallen (nur 2 Injektionen notwendig).</p> <p>Anmerkung: Die Angaben des IQWiG zu den Kosten pro Injektion</p>	<p>Die Berechnung erfolgte für die Kosten entsprechend des zugelassenen Behandlungsschemas.</p> <p>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.</p> <p>Zu Aflibercept: Für das erste Jahr der Therapie wird nach der Fachinformation die Behandlung mit Aflibercept mit drei Injektionen im monatlichen Abstand initiiert, gefolgt von einer Injektion alle zwei</p>

Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																		
	<p>bei Ranibizumab weichen leicht von einer Nachberechnung ab. Unter Nutzung der Quartalspauschale (EBM-Ziffer 06212 „Augenärztliche Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres“) für die Kosten der funktionellen Verlaufsuntersuchungen ergeben sich für Ranibizumab folgende Kosten:</p> <table style="margin-left: 40px;"> <tr> <td>Kosten des Arzneimittels</td> <td>á</td> <td>1.102,58 €</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Intravitreale Injektion</td> <td>á</td> <td>265,00 €</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Nachuntersuchung</td> <td>á</td> <td>50,00 €</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Funkt. Verlaufsuntersuchung</td> <td>á</td> <td>14,90 €</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: right;"><u>1.432,48 €</u></td> </tr> </table> <p>Für den zulassungskonformen Einsatz von Ranibizumab werden im ersten Jahr durchschnittlich 8,4 Injektionen benötigt (siehe Abschnitt 3.5). Dementsprechend liegen die durchschnittlichen Jahrestherapiekosten – ohne Berücksichtigung der in manchen Selektivverträgen vereinbarten Erstattung von SD-OCT-Untersuchung – bei 11.967,27 €</p> <table style="margin-left: 40px;"> <tr> <td>8,4 * Kosten des Arzneimittels</td> <td>á</td> <td>1.102,58 €</td> <td>=</td> <td></td> </tr> <tr> <td>9.261,67 €</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>8,4 * Intravitreale Injektion</td> <td>á</td> <td>265,00 €</td> <td>=</td> <td>2.226,00 €</td> </tr> <tr> <td>8,4 * Nachuntersuchung</td> <td>á</td> <td>50,00 €</td> <td>=</td> <td>420,00 €</td> </tr> <tr> <td>4 * Funkt. Verlaufsuntersuchung</td> <td>á</td> <td>14,90 €</td> <td>=</td> <td>59,60 €</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: right;"><u>11.967,27 €</u></td> </tr> </table> <p>Für die Folgejahre kann BAYER die Berechnungen des IQWiG nachvollziehen und unterstützt die Annahmen zu den Anwendungsfrequenzen (siehe Abschnitt 7.11). Es ergeben sich – ohne SD-OCT-Untersuchungen – für mindestens 2 notwendige Injektionen minimale Jahrestherapiekosten von 2.894,76 €</p>	Kosten des Arzneimittels	á	1.102,58 €		Intravitreale Injektion	á	265,00 €		Nachuntersuchung	á	50,00 €		Funkt. Verlaufsuntersuchung	á	14,90 €					<u>1.432,48 €</u>	8,4 * Kosten des Arzneimittels	á	1.102,58 €	=		9.261,67 €					8,4 * Intravitreale Injektion	á	265,00 €	=	2.226,00 €	8,4 * Nachuntersuchung	á	50,00 €	=	420,00 €	4 * Funkt. Verlaufsuntersuchung	á	14,90 €	=	59,60 €					<u>11.967,27 €</u>	<p>Monate, somit 7 Injektionen im ersten Behandlungsjahr. Nach den ersten 12 Monaten der Behandlung kann das Injektionsintervall basierend auf dem funktionellen und morphologischen Verlauf verlängert werden. Somit sind von 1 bis zu 6 Injektionen in den Folgejahren erforderlich.</p> <p>Ranibizumab: Nach der Fachinformation von Ranibizumab erfolgt eine monatliche Behandlung, bis der Visus bei drei aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil bleibt. Somit sind 3 bis 12 Injektionen im ersten Behandlungsjahr erforderlich. Nach Erreichen eines stabilen Visus sollte der Visus des Patienten monatlich kontrolliert werden, die Behandlung wird dann wieder aufgenommen, wenn bei der Kontrolle ein Verlust der Sehschärfe infolge einer feuchten AMD festgestellt wird. Somit sind in Folgejahren von 0 bis zu 12 Injektionen erforderlich.</p> <p>Kosten für zusätzliche notwendige GKV-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.</p> <p>Die Kontrollen des Visus sind in der fachärztlichen Grundpauschale enthalten.</p> <p>Die Fachinformation von Aflibercept empfiehlt das Behandlungsintervall auf dem funktionellen und morphologischen Verlauf zu basieren. Das Kontrollintervall soll durch den behandelnden Arzt festge-</p>
Kosten des Arzneimittels	á	1.102,58 €																																																		
Intravitreale Injektion	á	265,00 €																																																		
Nachuntersuchung	á	50,00 €																																																		
Funkt. Verlaufsuntersuchung	á	14,90 €																																																		
			<u>1.432,48 €</u>																																																	
8,4 * Kosten des Arzneimittels	á	1.102,58 €	=																																																	
9.261,67 €																																																				
8,4 * Intravitreale Injektion	á	265,00 €	=	2.226,00 €																																																
8,4 * Nachuntersuchung	á	50,00 €	=	420,00 €																																																
4 * Funkt. Verlaufsuntersuchung	á	14,90 €	=	59,60 €																																																
				<u>11.967,27 €</u>																																																



Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>2 * Kosten des Arzneimittels á 1.102,58 € = 2.205,16 €</p> <p>2 * Intravitreale Injektion á 265,00 € = 530,00 €</p> <p>2 * Nachuntersuchung á 50,00 € = 100,00 €</p> <p>4 * Funkt. Verlaufsuntersuchung á 14,90 € = 59,60 €</p> <p style="text-align: right;"><u>2.894,76 €</u></p> <p>Die maximalen Jahrestherapiekosten - ebenfalls ohne SD-OCT-Untersuchungen – liegen für Ranibizumab mit 12 monatlichen Injektionen bei 17.070,56 €</p> <p>12 * Kosten des Arzneimittels á 1.102,58 € = 13.230,96 €</p> <p>12 * Intravitreale Injektion á 265,00 € = 3.180,00 €</p> <p>12 * Nachuntersuchung á 50,00 € = 600,00 €</p> <p>4 * Funkt. Verlaufsuntersuchung á 14,90 € = 59,60 €</p> <p style="text-align: right;"><u>17.070,56 €</u></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Für die Kosten pro Injektion inkl. Zusatzleistungen geht das Institut bei Ranibizumab von 1432,48 € pro Injektion aus. Unter Beachtung der Vorgaben der Fachinformation fallen für Ranibizumab <u>durchschnittliche</u> Jahrestherapiekosten inkl. Zusatzleistungen von <u>11.967,27 € (durchschnittlich 8,4 Injektionen notwendig)</u> an. Im 2. und weiteren Therapiejahren können die minimalen Jahrestherapiekosten auf 2894,76 € fallen (<u>dauerhafte Behandlung, aber nur 2 Injektionen notwendig</u>), <u>die maximalen Jahrestherapiekosten auf 17.070,56 € ansteigen (max. 12 Injektionen pro Jahr laut Fachinformation)</u>.</p>	<p>setzt 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.</p>
7.14	<p>Aufgrund fehlender Daten macht der pU keine Angaben über den [zu] erwartenden Versorgungsanteil, geht aber im Weiteren bei der</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.</p>



Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zahl der behandelten Patienten von der von ihm veranschlagten Inzidenz von 30 200 Patienten pro Jahr aus. Somit werden Patienten, die länger als ein Jahr behandelt werden, nicht berücksichtigt.</p> <p>Anmerkung: Da für die wesentlich größere Zahl von behandelten Patienten, nämlich denen, die sich als prävalente Patienten in einer Behandlung in einem der Folgejahre befinden, die Versorgungssituation und insbesondere die Anzahl der durchschnittlichen Injektionen nicht bekannt ist, hat BAYER im Nutzendossier mit Verweis auf diese Sachlage die Darstellung auf inzidente Patienten beschränkt. Dem Vorschlag des IQWiG folgend, dass für die Folgejahre für beide Arzneimittel jeweils minimale und maximale Jahrestherapiekosten zu berechnen sind, würden diese jeweils für 274.800 Patienten (305.000 prävalente Patienten minus 30.200 inzidente Patienten in Behandlung im ersten Behandlungsjahr) anfallen.</p> <p>Ergänzend sei an dieser Stelle auf die in den Abschnitten 4.2 bis 4.5 beschriebenen Fälle hingewiesen werden, die eine Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile zusätzlich erschweren.</p>	<p>Der G-BA legt die vom IQWiG in der Dossierbewertung angegebenen Zahlen auf Basis der Publikation von Smith et al.<sup>2</sup> dem Beschluss zugrunde, die Zahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation beträgt somit ca. 305 000.</p>
<b>8. Sonstige Angaben</b>		
	Keine Anmerkung.	

<sup>2</sup> Smith W, Assink J, Klein R, Mitchell P, Klaver CC, Klein BE et al. Risk factors for age-related macular degeneration: pooled findings from three continents. *Ophthalmology* 2001; 108(4): 697-704.

## 9. Zusammenfassung

**9.1.** Aus den vorliegenden Daten ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Aflibercept im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Damit gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Anmerkung: Dieser Einschätzung des IQWiG kann nicht gefolgt werden.

1. Ausgangspunkt der Bewertung des IQWiG ist die arzneimittelrechtliche Zulassung. Feststellungen der Zulassungsbehörden, wie das vorgelegte Gutachten der EMA (14) können vom IQWiG nicht von der Bewertung ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 3.4).

2. Da der G-BA „auf Grundlage der best verfügbaren Evidenz“ bewertet (28), kann vom G-BA in begründeten Fällen auch auf in der Einschätzung des IQWiG „methodisch unzureichende Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens zurückgegriffen“ (1) werden (siehe Abschnitt 3.2).

3. Auf Basis der vorgelegten Unterlagen, insbesondere dem Beleg, dass Ranibizumab im zugelassenen Anwendungsschema einen Visusverlust nicht aufhalten kann (14), in Verbindung mit dem Beleg, dass Aflibercept das patientenrelevante Ziel der „Stabilisierung der Sehfähigkeit (Visusstabilisierung) nach einer initialen Sehverbesserung“ (1) erreicht, ist in der Wahrnehmung von BAYER mindestens ein beträchtlicher Zusatznutzen als belegt anzusehen (siehe Abschnitte 1.1 bis 3.7).

Im Dossier sind keine direkt vergleichenden Studien mit Aflibercept versus der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Zulassung eingeschlossen. In den im Dossier dargestellten RCTs (VIEW 1 und VIEW 2) wurde Ranibizumab nicht gemäß aktuellem Zulassungsstatus eingesetzt, sondern monatlich, unabhängig davon, ob der Visus bei 3 aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil war und laut Zulassung die Medikation ausgesetzt werden muss.

Auch die im Dossier vorgelegte sog. „beste verfügbare Evidenz“ ist nicht zur Beantwortung der Fragestellung geeignet, denn der vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte „deskriptive indirekte Vergleich“ erfüllt nicht die Anforderungen an einen adjustierten indirekten Vergleich. So werden Studienarme verschiedener Studien nicht zueinander in Beziehung gesetzt. Der pharmazeutische Unternehmer nimmt stattdessen eine Nutzen-Schaden-Abwägung vor, die nicht endpunktbezogen ist. Die Bewertung patientenrelevanter Endpunkte ist aber notwendig, um eine Abwägung von positiven und negativen Effekten vornehmen zu können. Weiterhin ist unklar, was mit einem „20% besseren Nutzen-Schaden-Profil“ genau gemeint ist und welche Relevanz dieses Ergebnis für Patienten hat, die mit Aflibercept oder Ranibizumab behandelt werden. Der vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte „deskriptive indirekte Vergleich“ ist für die Bewertung des Zusatznutzens daher nicht verwendbar.

Die mit dem Dossier vorgelegten Unterlagen sind somit zum Beleg des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht hinreichend.

Dies hat zur Folge, dass der Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist

Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>9.2.</b></p>	<p>Für die Kosten pro Injektion inkl. Zusatzleistungen geht das Institut bei Aflibercept von 1404,94 € aus. Unter Beachtung der Vorgaben der Fachinformation fallen für Aflibercept im 1. Therapiejahr Jahrestherapiekosten in Höhe von 9789,88 € an. In den folgenden Therapiejahren sind die minimalen Jahrestherapiekosten inkl. Zusatzleistungen 1509,64 € (dauerhafte Behandlung, aber nur 1 Injektion notwendig) und die maximalen Jahrestherapiekosten inkl. Zusatzleistungen 17 460,08 € (Annahme von 12 Injektionen pro Jahr, Fachinformation sieht keine Beschränkung der Injektionsanzahl vor).</p> <p>Anmerkung: Die Ermittlung der Kosten basiert teilweise auf falschen Annahmen (siehe Abschnitt 7.12).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Für die Kosten pro Injektion inkl. Zusatzleistungen geht das Institut bei Aflibercept von 1.404,94 € aus. Unter Beachtung der Vorgaben der Fachinformation fallen für Aflibercept im 1. Therapiejahr Jahrestherapiekosten <u>inkl. Zusatzleistungen und SD-OCT-Untersuchungen</u> in Höhe von <u>10.209,88</u> € an. In den folgenden Therapiejahren sind die minimalen Jahrestherapiekosten inkl. Zusatzleistungen <u>und SD-OCT-Untersuchungen</u> 1.509,64 € (dauerhafte Behandlung, aber nur 1 Injektion notwendig) und die maximalen Jahrestherapiekosten inkl. Zusatzleistungen und <u>SD-OCT-Untersuchungen</u> <u>8.759,84</u> € (<u>max. 6</u> Injektionen pro Jahr <u>laut</u> Fachinformation).</p>	<p>Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 01. Mai 2013). Die Berechnung erfolgte für die Kosten entsprechend des zugelassenen Behandlungsschemas.</p> <p>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.</p> <p>Zu Aflibercept: Für das erste Jahr der Therapie wird nach der Fachinformation die Behandlung mit Aflibercept mit drei Injektionen im monatlichen Abstand initiiert, gefolgt von einer Injektion alle zwei Monate, somit 7 Injektionen im ersten Behandlungsjahr. Nach den ersten 12 Monaten der Behandlung kann das Injektionsintervall basierend auf dem funktionellen und morphologischen Verlauf verlängert werden. Somit sind von 1 bis zu 6 Injektionen in den Folgejahren erforderlich.</p> <p>Ranibizumab: Nach der Fachinformation von Ranibizumab erfolgt eine monatliche Behandlung, bis der Visus bei drei aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil bleibt. Somit sind 3 bis 12 Injektionen im ersten Behandlungsjahr erforderlich. Nach Erreichen eines stabilen Visus sollte der Visus des Patienten monatlich kontrolliert werden, die Behandlung wird dann wieder aufgenommen, wenn bei der Kontrolle ein Verlust der Sehschärfe infolge einer feuchten AMD festgestellt wird. Somit sind in Folgejahren von 0 bis zu 12 Injektionen erforderlich.</p> <p>Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung des zu</p>

Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>Die Kontrollen des Visus sind in der fachärztlichen Grundpauschale enthalten.</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.</p>
<p><b>9.3.</b></p>	<p>Für die Kosten pro Injektion inkl. Zusatzleistungen geht das Institut bei Ranibizumab von 1432,18 € pro Injektion aus. Unter Beachtung der Vorgaben der Fachinformation fallen für Ranibizumab minimale Jahrestherapiekosten inkl. Zusatzleistungen von 4311,44 € (nur 3 Injektionen notwendig) und maximale Jahrestherapiekosten inkl. Zusatzleistungen von 17 066,96 € (max. 12 Injektionen pro Jahr laut Fachinformation) an. Im 2. und in weiteren Therapiejahren können die minimalen Jahrestherapiekosten auf 2894,16 € fallen (nur 2 Injektionen notwendig), die maximale Jahrestherapie bleibt jedoch unverändert (max. 12 Injektionen pro Jahr laut Fachinformation). Anmerkung: Die Ermittlung der Kosten basiert teilweise auf fal-</p>	<p>S: Position des G-BA zu Anmerkung 9.2</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>schen Annahmen (siehe Abschnitt 7.13)</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Für die Kosten pro Injektion inkl. Zusatzleistungen geht das Institut bei Ranibizumab von 1432,48 € pro Injektion aus. Unter Beachtung der Vorgaben der Fachinformation fallen für Ranibizumab <u>durchschnittliche</u> Jahrestherapiekosten inkl. Zusatzleistungen von <u>11.967,27 € (durchschnittlich 8,4</u> Injektionen notwendig) an. Im 2. und in weiteren Therapiejahren können die minimalen Jahrestherapiekosten auf 2894,76 € fallen (<u>dauerhafte Behandlung, aber</u> nur 2 Injektionen notwendig) <u>und</u> die maximalen Jahrestherapiekosten <u>auf 17.070,56 € ansteigen</u> (max. 12 Injektionen pro Jahr laut Fachinformation).</p>	
<p><b>10. Ergänzende Angaben</b></p>		
	<p>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.</p> <p>Anmerkung: Bei der Überprüfung der formalen Vollständigkeit der von BAYER Vital am 17.12.2012 eingereichten Dossierunterlagen wurde vom G-BA festgestellt, dass nicht alle nach 5. Kapitel § 9 der Verfahrensordnung vorzulegenden Unterlagen eingereicht worden waren. BAYER hat die fehlenden Angaben in einem separaten Do-</p>	<p>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. Die angeforderte Nachlieferung wurde mit dem Dossier auf der Website des G-BA veröffentlicht.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>kument, nachgereicht. Bei der Überarbeitung sind von BAYER ggf. auch Teile des Dossiers geändert worden, die entsprechend des hier zitierten Hinweises des G-BA ggf. nicht zur Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Da für BAYER nicht erkennbar ist, welche der nachgereichten Unterlagen ggf. nicht berücksichtigt werden, beantragt BAYER hiermit, dass diese bereits eingereichten Informationen als „ergänzende Stellungnahme zu allgemeinen und/oder spezifischen Aspekten“ zur Nutzenbewertung herangezogen werden.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [IQWiG]. Aflibercept (Eylea) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte - Nr. 156, Dossierbewertung, Auftrag A12-19, Version: 1.0, Stand: 13.03.2013. 2013; Available from: [http://www.g-ba.de/downloads/92-975-195/Aflibercept%28Eylea%29\\_Nutzenbewertung\\_IQWiG-35a.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-195/Aflibercept%28Eylea%29_Nutzenbewertung_IQWiG-35a.pdf).
2. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al. Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1419-31.
3. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, et al. Ranibizumab versus Verteporfin for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1432-44.
4. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik J-F, Kaiser PK, Nguyen QD, et al. Intravitreal Aflibercept (VEGF Trap-Eye) in Wet Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2012;119(12):2537-48.
5. Deutscher Blinden- und Sehbehindertenverband [DBSV]. Politik und Patienten besser aufklären. *Gegenwart*. 2013;03/2013:19-22.
6. European Medicines Agency [EMA]. Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Lucentis 10 mg/ml Injektionslösung). 2011.
7. Retinologische Gesellschaft, Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte. Neue Aspekte in der Therapie der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Kriterien der Wiederbehandlung bei der Anti-VEGF-Therapie, Stand: Dezember 2010. 2010; Available from: [http://www.bdoc.info/pdf/AMD\\_Stellungnahme\\_2010.pdf](http://www.bdoc.info/pdf/AMD_Stellungnahme_2010.pdf).
8. Pro Retina. Der >>Deutsche Weg<< führt zum Sehverlust - Stellungnahme der Fachorganisationen zur Therapie der AMD. *RETINA aktuell*. 2011;119(1/2011):17-8.
9. Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying G, Jaffe GJ, Grunwald JE, et al. Ranibizumab and Bevacizumab for Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration - Two-Year Results. *Ophthalmology*. 2012;119(7):1388-98.
10. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte. Die Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Therapeutische Strategien, Stand: Dezember 2012. 2012; Available from: [http://www.bdoc.info/pdf/2012\\_Dez\\_Anti-VEGF-Therapie\\_bei\\_der\\_neovask\\_Therapeut\\_Strategie.pdf](http://www.bdoc.info/pdf/2012_Dez_Anti-VEGF-Therapie_bei_der_neovask_Therapeut_Strategie.pdf).
11. Busbee BG, Ho AC, Brown DM, Heier JS, Suner IJ, Li Z, et al. Twelve-Month Efficacy and Safety of 0.5 mg or 2.0 mg Ranibizumab in Patients with Subfoveal Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2013;[in press].
12. Food and Drug Administration [FDA]. Highlights of Prescribing Information: LUCENTIS® (ranibizumab injection). 2013.
13. Silva R, Axer-Siegel R, Eldem B, Guymer R, Kirchhof B, Papp A, et al. The SECURE Study: Long-Term Safety of Ranibizumab 0.5 mg in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2013;120(1):130-9.
14. European Medicines Agency [EMA]. CHMP variation assessment report, Type II variation EMEA/H/C/000715/II/0023, Lucentis (ranibizumab), 21 July 2011, EMA/CHMP/548064/2011. 2011.



15. Muether PS, Hermann MM, Koch K, Fauser S. Delay between medical indication to anti-VEGF treatment in age-related macular degeneration can result in a loss of visual acuity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2011;249(5):633-7.
16. Muether PS, Hoerster R, Hermann MM, Kirchhof B, Fauser S. Long-term effects of ranibizumab treatment delay in neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251(2):453-8.
17. Lim JH, Wickremasinghe SS, Xie J, Chauhan DS, Baird PN, Robman LD, et al. Delay to Treatment and Visual Outcomes in Patients Treated With Anti-Vascular Endothelial Growth Factor for Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2012;153(4):678-86.
18. Pro Retina. Positionspapier der PRO RETINA Deutschland e.V. zur Versorgungssituation bei feuchter AMD (und vergleichbaren Erkrankungen), Stand: 21.11.2012. 2012; Available from: [www.pro-retina.de/nachrichten/versorgungssituation-bei-feuchter-amd-und-vergleichbaren-erkrankungen](http://www.pro-retina.de/nachrichten/versorgungssituation-bei-feuchter-amd-und-vergleichbaren-erkrankungen).
19. Wolf A, Reznicek L, Muhr J, Ulbig M, Kampik A, Haritoglou C. Rezidivbehandlung der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration mit Ranibizumab nach dem PRONTO-Schema. *Ophthalmologe.* 2012.
20. European Medicines Agency [EMA]. Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Eylea 40 mg/ml Injektionslösung). 2012.
21. American Society of Retina Specialists [ASRS]. 2012 Membership Survey Preferences and Trends. 2012.
22. FirstWordPharma. ViewPoints: Germany's IQWiG says Regeneron's Eylea no better than Lucentis, March 18th 2013. 2013; Available from: <http://www.firstwordpharma.com/node/1065457>.
23. FirstWordPharma. ViewPoints: How to join the blockbuster club, January 9th 2013. 2013; Available from: <http://www.firstwordpharma.com/node/1048113>.
24. The Hon Tanya Plibersek Minister for Health. Important New Medicines Listed on the PBS, 24 October 2012. 2012; Available from: <http://www.health.gov.au/internet/ministers/publishing.nsf/Content/mr-yr12-tp-tp086.htm>.
25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [IQWiG]. Allgemeine Methoden, Version 4.0 vom 23.09.2011. 2011; Available from: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4\\_0.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf).
26. European Medicines Agency [EMA]. CHMP variation assessment report, EMEA/H/C/002392, Eylea (aflibercept), 20 September 2012, EMA/CHMP/268813/2012. 2012.
27. Deutscher Bundestag. Entwurf eines Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz – AMNOG), Gesetzentwurf der Fraktionen der CDU/CSU und FDP, Drucksache 17/2413, 06.07.2010. 2010; Available from: <http://dip21.bundestag.de/dip21/btd/17/024/1702413.pdf>.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss [G-BA]. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 (in Kraft getreten am 1. April 2009), zuletzt geändert am 6. Dezember 2012 (in Kraft getreten am 16. Januar 2013). 2012; Available from: [http://www.g-ba.de/downloads/62-492-667/VerfO\\_2012-12-06.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/62-492-667/VerfO_2012-12-06.pdf).



29. Gemeinsamer Bundesausschuss [G-BA]. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2011-B-039 - Aflibercept zur Behandlung der feuchten altersbedingten Makuladegeneration, Datum: 29.03.2012. 2012.
30. JournalMED. Aflibercept bei AMD: Keine Belege für Zusatznutzen. 2013; Available from: <http://www.journalmed.de/newsview.php?id=40200>.
31. BioPortfolio. Germany: Data quality proves Bayer's Eylea blind spot in battle against Novartis' Lucentis, 18 Mar 2013. 2013; Available from: <http://www.bioportfolio.com/news/article/1358125/Germany-Data-quality-proves-Bayers-Eylea-blind-spot-in-battle-against-Novartis.html>.
32. Pharma Times Online. Eylea 'no better' than Lucentis, says German watchdog, March 21, 2013. 2013; Available from: [http://www.pharmatimes.com/Article/13-03-21/Eylea\\_no\\_better\\_than\\_Lucentis\\_says\\_German\\_watchdog.aspx](http://www.pharmatimes.com/Article/13-03-21/Eylea_no_better_than_Lucentis_says_German_watchdog.aspx).
33. PMLiVE. Bayer's Eylea data not suitable, says IQWiG. 2013; Available from: [http://www.pmlive.com/pharma\\_news/bayers\\_eylea\\_data\\_not\\_suitable\\_says\\_iqwig\\_468241](http://www.pmlive.com/pharma_news/bayers_eylea_data_not_suitable_says_iqwig_468241).
34. Novartis Pharma Australia. LUCENTIS® ranibizumab Fachinformation Australien, Stand: Oktober 2012. 2012; Available from: <http://www.google.de/url?sa=t&rct=j&q=lucentis+australia&source=web&cd=1&cad=rja&ved=0CDMQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.novartis.com.au%2FDownloadFile.aspx%3Ft%3Dp%26f%3Dluc.pdf%26dateid%3D1294931209000&ei=TEIXUYSVBoL0OZ79gfAM&usq=AFQjCNGpXsDGzTP-NMpeSz2UqBhYzx3few>.
35. Novartis Pharma Schweiz. LUCENTIS® ranibizumab Fachinformation Schweiz, Stand: März 2012. 2012; Available from: <http://ch.oddb.org/de/gcc/fachinfo/reg/57664>.
36. Europäische Union [EU]. Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln. Amtsblatt der Europäischen Union, L 334/7, 12122008. 2008.
37. Europäisches Parlament und Rat. Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur, 2004R0726-DE-06.07.2009-004.001. 2009.
38. 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: 2012-12-15-D-052 Aflibercept, Stand: 19.01.2012. 2012.
39. Van der Reis M, La Heij E, De Jong-Hesse Y, Ringens PJ, Hendrikse F, Schouten J. A Systematic Review of the Adverse Events of Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Injections. *Retina*. 2011;31(8):1449-69.
40. Fadda V, Maratea D, Trippoli S, Messori A. Treatments for macular degeneration: summarising evidence using network meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(10):1476-7.
41. Schmucker C, Ehliken C, Agostini HT, Antes G, Ruecker G, Lelgemann M, et al. Review and Meta-Analyses of Bevacizumab and Ranibizumab: Off-Label versus Goldstandard. *PLoS One*. 2012;7(8):e42701.
42. NN. Erstattungsfall vom 21. Januar 2013. 2013.

43. NN. Erstattungsfall vom 18. Januar 2013. 2013.
44. NN. Erstattungsfall vom 22. Januar 2013. 2013.
45. NN. Erstattungsfall vom 15. Januar 2013. 2013.
46. NN. Erstattungsfall vom 18. Februar 2013. 2013.
47. NN. Erstattungsfall vom 20. Februar 2013. 2013.
48. Binder S. Loss of reactivity in intravitreal anti-VEGF therapy: tachyphylaxis or tolerance? *Br J Ophthalmol.* 2012;96(1):1-2.
49. Gasperini JL, Fawzi AA, Khondkaryan A, Lam L, Chong LP, Elliott D, et al. Bevacizumab and Ranibizumab tachyphylaxis in the treatment of choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol.* 2012;96(1):14-20.
50. Schaal S, Kaplan HJ, Tezel TH. Is there tachyphylaxis to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor pharmacotherapy in age-related macular degeneration? *Ophthalmology.* 2008;115(12):2199-205.
51. Yamada K, Kimoto K, Kono H, Kubota T. Switching from intravitreal Ranibizumab to Bevacizumab for age-related macular degeneration. *ISRN Ophthalmology*, Article ID 916789. 2011.
52. Stepien KE, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Feuer W, Al-Attar L, Dubovy SR, et al. Comparison of intravitreal Bevacizumab followed by Ranibizumab for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Retina.* 2009;29(8):1067-73.
53. Ehlers JP, Spirn MJ, Shah CP, Fenton GL, Baker PS, Regillo CD, et al. Ranibizumab for exudative age-related macular degeneration in eyes previously treated with alternative vascular endothelial growth factor inhibitors. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2010;41(2):182-9.
54. Han DP, McAllister JT, Weinberg DV, Kim JE, Wirostko WJ. Combined intravitreal anti-VEGF and verteporfin photodynamic therapy for juxtafoveal and extrafoveal choroidal neovascularization to laser photocoagulation. *Eye.* 2010;24(4):713-6.
55. Couch SM, Bakri SJ. Review of combination therapies for neovascular age-related macular degeneration. *Seminars in Ophthalmology.* 2011;26(3):114-20.
56. Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, Rafique A, Rosconi MP, Shi E, et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, Ranibizumab and Bevacizumab. *Angiogenesis.* 2012;15(2):171-85.
57. Barbazetto IA. Aflibercept for patients previously treated with anti-VEGF therapy for age-related macular degeneration. *ASRS 30th Annual Meeting, August 25-29 2012, Las Vegas2012.*
58. Hau VS. VEGF Trap-Eye (Aflibercept) effectiveness in wet AMD patients recalcitrant to Ranibizumab and Bevacizumab. *ASRS 30th Annual Meeting, August 25-29 2012, Las Vegas2012.*
59. Sharma AG. Resolution of persistent macular edema, SRF and/or RPE detachment after single injection of Aflibercept in patients with neovascular AMD. *ASRS 30th Annual Meeting, August 25-29 2012, Las Vegas2012.*
60. Williams PD. The initial response to Aflibercept for neovascular AMD with persistent fluid on OCT (Non-Responders). *ASRS 30th Annual Meeting, August 25-29 2012, Las Vegas2012.*
61. Major JC. Pigment epithelial detachment improvement in non-naive neovascular AMD patients after intravitreal Aflibercept. *ASRS 30th Annual Meeting, August 25-29 2012, Las Vegas2012.*

62. Chaikitmongkol V, Bressler NM. Dramatic resolution of choroidal neovascular abnormalities after single Aflibercept injection following years of Ranibizumab Use. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131(2):260-2.
63. Packo KH. Initial experience with Aflibercept in the management of patients with persistent exudation due to AMD undergoing chronic Ranibizumab therapy. ASRS 30th Annual Meeting, August 25-29 2012, Las Vegas2012.
64. Shah CP. Aflibercept for exudative AMD suboptimally responsive to Ranibizumab and Bevacizumab. ASRS 30th Annual Meeting, August 25-29 2012, Las Vegas2012.
65. Ferrone PJ. Initial early clinical experience with aflibercept for wet age-related macular degeneration. ASRS 30th Annual Meeting, August 25-29 2012, Las Vegas2012.
66. Nguyen QD, Shah SM, Browning DJ, Hudson H, Sonkin P, Hariprasad SM, et al. A phase I study of intravitreal vascular endothelial growth factor Trap-Eye in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2009;116(11):2141-8.
67. Heier JS, Boyer D, Nguyen QD, Marcus D, Roth DB, Yancopoulos G, et al. The 1-year results of CLEAR-IT 2, a phase 2 study of vascular endothelial growth factor Trap-Eye dosed as-needed after 12-week fixed dosing. *Ophthalmology.* 2011;118(6):1098-106.
68. Do DV, Schmidt-Erfurth U, Gonzalez VH, Gordon CM, Tolentino M, Berliner AJ, et al. The DA VINCI study: phase 2 primary results of VEGF Trap-eye in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2011;118(9):1819-26.
69. The Royal College of Ophthalmologists. Intravitreal Injections Procedure Guideline. 2006.
70. Bayer. Nutzendossier nach § 35a SGB V zu Eylea (Aflibercept) bei feuchter AMD: Dateien-fuer-Modul4\Anwendungsgebiet\_A\Studienberichte\Studie-VIEW 1\M4A\_VIEW 1\_Studienbericht.pdf (S. 1975-1976)2012.
71. Bayer. Nutzendossier nach § 35a SGB V zu Eylea (Aflibercept) bei feuchter AMD: Dateien-fuer-Modul4\Anwendungsgebiet\_A\Studienberichte\Studie-VIEW 2\M4A\_VIEW 2\_Studienbericht.pdf (S. 2005-2006)2012.
72. Bayer. Nutzendossier nach § 35a SGB V zu Eylea (Aflibercept) bei feuchter AMD: Dateien-fuer-Modul4\Anwendungsgebiet\_A\Volltexte\M4A\_080\_Bayer Schering Pharma AG\_2011.pdf (S. 3580-3582)2012.
73. Bayer. Nutzendossier nach § 35a SGB V zu Eylea (Aflibercept) bei feuchter AMD: Dateien-fuer-Modul4\Anwendungsgebiet\_A\Volltexte\M4A\_081\_Bayer Schering Pharma AG\_2012.pdf (S. 19168-19171)2012.
74. Finger RP, Holz FG. Versorgung von älteren Menschen mit neovaskulärer altersabhängiger Makuladegeneration. *Ophthalmologie.* 2012;109(5):474-8.
75. Bayer. AURA study: A retrospective non-interventional study to assess the effectiveness of existing Anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) treatment Regimens in patients with wet Age-related macular degeneration, 04-Dec-2012. 2012.
76. Windeler J. Individualisierte Medizin – unser (Un)Verständnis. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes.* 2012;106(1):5-10.

## 5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	05.04.2013
Stellungnahme zu	Aflibercept/Eylea® Nr. 156, A12-19, Version 1.0, 13.03.2013
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer; <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b><u>Einleitung</u></b></p> <p>Die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) ist die häufigste Erblindungsursache im höheren Lebensalter. In 60–80 % der Erblindungsfälle aufgrund einer AMD ist die exsudative oder „feuchte“ AMD zugrundeliegend. Die exsudative AMD macht jedoch nur 10 % der AMD-Fälle insgesamt aus (1). Die geschätzte Prävalenz in Europa beträgt 3,5 % bei einem Lebensalter über 65 Jahren (1).</p> <p>Mit der Anwendung von VEGF-Inhibitoren bei der exsudativen AMD ist ein Durchbruch gelungen, da hiermit die chorioidale Neovaskularisation direkt gehemmt werden kann (1).</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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)
IQWiG Dossier- bewertung, Seite 5	<p><b><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></b></p> <p>Der G-BA hat Ranibizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt (ZVT), der pharmazeutische Unternehmer (pU) folgt dieser Festlegung. Damit wird die vorliegende Bewertung im Vergleich zu Ranibizumab durchgeführt.</p> <p>Die AkdÄ schließt sich der Festlegung von Ranibizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie an. Zwar wäre aus medizinisch-wissenschaftlicher Sicht auch ein Vergleich mit Bevacizumab in Betracht zu ziehen, für das in der Zwischenzeit eine zunehmende Datenbasis aus randomisiert-kontrollierten Studien vorliegt (2–5). Allerdings ist dieser Wirkstoff derzeit nicht für die AMD zugelassen und kann so aus formalen Gründen nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen werden.</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Aflibercept zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersbedingten Makuladegeneration ist Ranibizumab.</p> <p>Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <p>1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</p>
IQWiG Dossier-	<p><b><u>Eingeschlossene Studien</u></b></p>	<p>Im Dossier sind keine direkt vergleichenden Studien mit Aflibercept versus der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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)
bewer- tung, Seiten 5– 6, Seite 19	<p>Die Studiensituation wird bereits durch den pU in Modul 1 des Dossiers, Seite 16, treffend beschrieben:</p> <p>„...[der pU] hat ein Studienprogramm abgeschlossen, das die gleichwertige Wirksamkeit von Aflibercept in seinem zugelassenen Anwendungsschema gegen das <b>wirksamste</b> Anwendungsschema der ZVT belegt hat. In diesem Bewertungsverfahren steht [der pU] allerdings der Herausforderung gegenüber, dass das <b>zugelassene</b> Anwendungsschema der ZVT nicht durch geeignete klinische Studien abgebildet ist (s. 4.3.1.1.2). Ohne das Vorhandensein einer adäquaten Studie der ZVT ist auch die Basis für einen indirekten Vergleich nicht gegeben (s. 4.2.5.6).</p> <p>Die Geschäftsstelle des G-BA verweist darauf, ‚dass der komplexe Sachverhalt von vorhandener Studienlage und nicht kongruentem Zulassungstext durchaus bekannt ist, sich hierbei jedoch über die Bindungswirkung der Zulassung nicht hinweggesetzt werden kann‘, der ‚G-BA ... nur berechtigt und verpflichtet [ist], die Studien zu berücksichtigen, die Relevanz für den zulassungsgemäßen Einsatz ... haben‘ und dass ‚<b>sollte keine Studie der Evidenzstufe I identifizierbar sein, in der das in der Zulassung angegebene Dosierungsschema zur Anwendung kam, ... auf die best verfügbare Evidenz zurückzugreifen</b>‘ ist (s. 4.5.2).</p> <p>Die einzige, best verfügbare und damit relevante Evidenz zum zugelassenen Anwendungsschema der ZVT ist ein unveröffentlichtes</p>	<p>der Zulassung eingeschlossen. In den im Dossier dargestellten RCTs (VIEW 1 und VIEW 2) wurde Ranibizumab nicht gemäß aktuellem Zulassungsstatus eingesetzt, sondern monatlich, unabhängig davon, ob der Visus bei 3 aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil war und laut Zulassung die Medikation ausgesetzt werden muss.</p> <p>Auch die im Dossier vorgelegte sog. „beste verfügbare Evidenz“ ist nicht zur Beantwortung der Fragestellung geeignet, denn der vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte „deskriptive indirekte Vergleich“ erfüllt nicht die Anforderungen an einen adjustierten indirekten Vergleich. So werden Studienarme verschiedener Studien nicht zueinander in Beziehung gesetzt. Der pharmazeutische Unternehmer nimmt stattdessen eine Nutzen-Schaden-Abwägung vor, die nicht endpunktbezogen ist. Die Bewertung patientenrelevanter Endpunkte ist aber notwendig, um eine Abwägung von positiven und negativen Effekten vornehmen zu können. Weiterhin ist unklar, was mit einem „20% besseren Nutzen-Schaden-Profil“ genau gemeint ist und welche Relevanz dieses Ergebnis für Patienten hat, die mit Aflibercept oder Ranibizumab behandelt werden. Der vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte „deskriptive indirekte Vergleich“ ist für die Bewertung des Zusatznutzens daher nicht verwendbar.</p> <p>Die mit dem Dossier vorgelegten Unterlagen sind somit zum Be-</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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>mathematisches Computermodell, dessen wesentliche Ergebnisse in einem 14-seitigen Bewertungsbericht der EMA zusammengefasst sind, und das in der Einschätzung des CHMP ein hohes Verzerrungspotenzial besitzt (s. 4.3.2.3.3). ...“</p> <p>Dies kommentiert das IQWiG ausführlich (Seite 19):            „...Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Aflibercept herangezogen.</p> <p>Die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage des unveröffentlichten Bewertungsberichtes der EMA mit einer mathematischen Simulation des Herstellers befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.5.2) des Dossiers. Der pU begründet die Vorlage der Ergebnisse des Bewertungsberichtes der EMA damit, dass keine vergleichenden Studien vorliegen, in denen Ranibizumab im aktuellen Zulassungsstatus eingesetzt wurde. Somit lagen keine direkt vergleichenden Studien vor und auch keine vergleichenden Studien, die für einen adjustierten indirekten Vergleich hätten herangezogen werden können. Aus Sicht des pU ist der Bewertungsbericht der EMA mit einer mathematischen Simulation des Herstellers daher die bestverfügbare Evidenz (an anderen Stellen in Modul 4 ordnet der pU sie der Evidenzstufe V zu) und damit die Bewertungsgrundlage.</p>	<p>leg des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht hinreichend.</p> <p>Dies hat zur Folge, dass der Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist</p>



Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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>Die Darstellung der vom pU als ‚deskriptiven indirekten Vergleich‘ bezeichneten Auswertung begründet der pU nicht in Modul 4, Abschnitt 4.5.2.</p> <p>Allein aus der Tatsache, dass keine Studien im aktuellen Zulassungsstatus von Ranibizumab vorliegen, kann nicht abgeleitet werden, dass auf methodisch unzureichende Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens zurückgegriffen werden kann. Dem pU wird gefolgt, dass Studien, in denen Ranibizumab nicht im aktuellen Zulassungsstatus eingesetzt wurde, nicht zur Nutzenbewertung herangezogen werden können. Der Ableitung von Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis der im Dossier präsentierten Auswertungen wird nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.7.2.7).</p> <p>Es ergibt sich folgende Konsequenz für die Nutzenbewertung: Die vom pU herangezogenen Auswertungen werden nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt. ...“</p> <p>AkdÄ-Einschätzung: Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG-Dossiers an. Ranibizumab wurde mit seiner monatlichen Verabreichung in keiner der beiden Aflibercept-Zulassungsstudien gemäß seines Zulassungsstatus eingesetzt.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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>Gemäß Zulassung erfolgt die Behandlung mit Ranibizumab in monatlichen Abständen über die ersten drei Monate und dann so lange bis der maximale Visus erreicht ist; dies gilt, wenn der Visus des Patienten bei drei aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil bleibt (6). Studien mit zulassungskonformer Anwendung von Ranibizumab, die ggf. für einen indirekten Vergleich geeignet gewesen wären, wurden somit nicht vorgelegt.</p> <p>Der Einlassung des pU in seinem Dossier, dass die Therapiefrequenz für Ranibizumab für VIEW I und II gewählt wurde, bevor die aktuelle Dosierungsempfehlung veröffentlicht wurde, widerspricht die AkdÄ. Die vor der aktuellen Fachinformation gültige Dosierungsempfehlung sah eine eher seltenere denn häufigere Therapiefrequenz vor (7).</p>	
IQWiG Dossier- bewertung, Seiten 6–7	<p><b><u>Mathematische Simulation</u></b></p> <p>Der pU legt eine unveröffentlichte mathematische Simulation des Herstellers von Ranibizumab aus einem Bewertungsbericht der EMA vor, die aus seiner Sicht die bestverfügbare Evidenz ist. Diese Simulation wurde auf Basis von Studien zu Ranibizumab durchgeführt, um das Anwendungsschema von Ranibizumab anzupassen. Das aktuelle Anwendungsschema führt im ersten Behandlungsjahr laut Simulation zu einer Anzahl von im Mittel 8,4 Injektionen.</p>	<p>Position des G-BA zur Applikationsfrequenz:</p> <p>Zu Aflibercept: Für das erste Jahr der Therapie wird nach der Fachinformation die Behandlung mit Aflibercept mit drei Injektionen im monatlichen Abstand initiiert, gefolgt von einer Injektion alle zwei Monate, somit 7 Injektionen im ersten Behandlungsjahr. Nach den ersten 12 Monaten der Behandlung kann das Injektionsintervall basierend auf dem funktionellen und morphologischen Verlauf verlängert werden. Somit sind von 1 bis zu 6 Injek-</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die AkdÄ schließt sich der Kritik des IQWiG zu Sinnhaftigkeit und Richtigkeit der mathematischen Simulation des pU an.</p> <p>Es wäre einfacher gewesen, die veröffentlichten Ergebnisse der Studien CATT, IVAN und MANTA zu betrachten, in denen Ranibizumab und Bevacizumab in den klinisch üblichen bedarfsorientierten Behandlungsstrategien verglichen wurden. Hier ergaben sich in den Ranibizumab-Behandlungsarmen mit 6,9–7,7 durchschnittlich erforderlichen Injektionen im ersten Behandlungsjahr Injektionsfrequenzen, die im Bereich der in VIEW I und VIEW II für Aflibercept ermittelten lagen, und zum Teil sogar darunter (2–5).</p> <p>Das Ergebnis des pU ist ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber Ranibizumab. Diesen begründet er mit einer Reduzierung notwendiger intravitrealer Injektionen und der kumulativen Reduzierung der damit verbundenen Nebenwirkungen sowie mit einem um etwa „20 % besseren Nutzen-Schaden-Profil“.</p> <p>Aufgrund der oben beschriebenen inadäquaten, möglicherweise sogar patientengefährdenden Übertherapie in den Ranibizumab-Armen der Aflibercept-Zulassungsstudien muss einer Spekulation</p>	<p>tionen in den Folgejahren erforderlich.</p> <p>Ranibizumab: Nach der Fachinformation von Ranibizumab erfolgt eine monatliche Behandlung, bis der Visus bei drei aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil bleibt. Somit sind 3 bis 12 Injektionen im ersten Behandlungsjahr erforderlich. Nach Erreichen eines stabilen Visus sollte der Visus des Patienten monatlich kontrolliert werden, die Behandlung wird dann wieder aufgenommen, wenn bei der Kontrolle ein Verlust der Sehschärfe infolge einer feuchten AMD festgestellt wird. Somit sind in Folgejahren von 0 bis zu 12 Injektionen erforderlich.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	über einen möglichen Zusatznutzen aufgrund einer Reduktion des kumulativen Injektionsrisikos scharf widersprochen werden.	
IQWiG Dossier- bewertung, Seiten 10–13	<p><b><u>Bibliografische Literaturrecherche</u></b></p> <p>Die vom IQWiG beschriebenen Mängel in der bibliografischen Literaturrecherche haben möglicherweise zur Folge, dass der resultierende Studienpool des pU für den direkten Vergleich nicht vollständig ist. Auf eine Vollständigkeitsprüfung wurde dennoch verzichtet, da die eingeschlossenen Studien den Zulassungsstatus nicht abbilden und der pU für die Nutzenbewertung keine relevante direkt vergleichende Studie vorlegt.</p> <p>Die AkdÄ stimmt der Kritik des IQWiG an der methodischen Bibliographie des pU grundsätzlich zu, kann aber keinen Mangel im Erkenntnisgewinn feststellen, der zu einer unfairen oder unrichtigen Bewertung des möglichen Zusatznutzens von Aflibercept führen würde. Sie hält daher diesen Punkt für wenig relevant.</p>	Das Argument hat keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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)
IQWiG Dossier- bewertung, Seite 8	<b><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></b> Aus den vorliegenden Daten ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Aflibercept im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Damit gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.	
	<b><u>Fazit</u></b> Die AkdÄ schließt sich der Bewertung durch das IQWiG bezüglich des Zusatznutzens an.	Das Argument hat keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung.

## Literaturverzeichnis

1. Jousseaume AM, Bornfeld N: The treatment of wet age-related macular degeneration. Dtsch Arztebl Int 2009; 106: 312-317.
2. Ludwig Boltzmann Institute - Health Technology Assessment: Avastin® bei Altersbedingter Makuladegeneration. Rapid Assessment: [http://eprints.hta.lbg.ac.at/989/1/Rapid\\_Assessment\\_005.pdf](http://eprints.hta.lbg.ac.at/989/1/Rapid_Assessment_005.pdf). Wien; Stand: Dezember 2011. Zuletzt geprüft: 4. April 2013.
3. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA et al.: Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. Ophthalmology 2012; 119: 1399-1411.
4. Krebs I, Schmetterer L, Boltz A et al.: A randomised double-masked trial comparing the visual outcome after treatment with ranibizumab or bevacizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. Br J Ophthalmol 2013; 97: 266-271.
5. Martin DF, Maguire MG, Fine SL et al.: Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. Ophthalmology 2012; 119: 1388-1398.
6. Novartis Pharma GmbH: Fachinformation Lucentis 10 mg/ml Injektionslösung. Stand: Juli 2012.
7. Novartis Pharma GmbH: Fachinformation Lucentis 10 mg/ml Injektionslösung. Stand: Dezember 2008.

### **5.3 Stellungnahme des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands e.V.**



Berufsverband der Augenärzte  
Deutschlands e.V.



DOG  
Deutsche Ophthalmologische  
Gesellschaft e.V.

Die wissenschaftliche Gesellschaft  
der Augenärzte

28. MRZ. 2013  
897

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

Herrn Josef Hecken  
Wegelystr.8  
10623 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss			
Original: <i>ABT AM</i>			
Kopie: <i>Vorname</i>			
Eingang: <i>28. März 2013</i>			UP <i>HH</i>
GF	M-VL	QS-V	AM
P/Ö	Recht	FB-Med.	Verw.

**in Vertretung für alle  
Fachgesellschaften:**

Prof. Dr. Bernd Bertram

Löhergraben 30  
52064 Aachen  
BerndBertram@t-online.de

Tel.: 0241/20236  
Fax: 0241/20237

26. März 2013

**Nutzenbewertung Eylea**

Sehr geehrter Herr Hecken,

die augenärztlichen Fachgesellschaften BVA, DOG und RG verfolgen mit großem Interesse das Verfahren zur Nutzenbewertung von Eylea (Aflibercept) in der Therapie der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration (AMD).

Bereits seit Einführung der IVOM haben sich die retinologisch orientierten Vertreter der genannten Fachgesellschaften intensiv mit Therapieschemata in der Behandlung der neovaskulären AMD beschäftigt. Auf der Grundlage der Literaturkenntnis, der dort beschriebenen Datenlage und nicht zuletzt aus eigener kumulativer klinischer Erfahrung wurden die Therapieschemata der Fachinformationen von Eylea und von Lucentis, die sich von denen anderer Länder unterscheiden, analysiert. Im Ergebnis werden diese Therapieschemata der Fachinformation sehr kritisch gesehen, weswegen Abweichungen hiervon zwingend notwendig sind.

Begründet wird dies mit höheren, vermeidbaren Risiken (Stichwort: Endophthalmitis) für Patienten, wenn Injektionen nach einem festen Schema (Fachinformation zu Eylea) appliziert werden, ohne die jeweils aktuelle Therapienotwendigkeit zu prüfen. Ferner geht aus Studiendaten eindeutig hervor, dass die Sehschärfe (Fachinformation zu Lucentis) nicht der am besten geeignete Parameter für die Entscheidung zu einer Fortsetzung der Behandlung darstellt.

So plädieren die Fachgesellschaften in ihrer Stellungnahme ([http://cms.augeninfo.de/fileadmin/stellungnahmen/Anti-VEGF-Therapie bei der neovask Therapeut Strategie.pdf](http://cms.augeninfo.de/fileadmin/stellungnahmen/Anti-VEGF-Therapie%20bei%20der%20neovask%20Therapeut%20Strategie.pdf)) für ein Therapieschema, das unabhängig von den verfügbaren Medikamenten die intravitreale Gabe dann empfiehlt, wenn eine Aktivität und somit Behandlungsbedürftigkeit der Erkrankung an Hand

Postfach 300155 · 40401 Düsseldorf · Tersteegenstr. 12 · 40474 Düsseldorf  
Telefon (0211) 43037-00 · Telefax (0211) 43037-20  
Internet: [www.augeninfo.de](http://www.augeninfo.de) / e-mail: [bva@augeninfo.de](mailto:bva@augeninfo.de)  
Deutsche Apotheker- und Ärztebank eG Düsseldorf (BLZ 300 606 01) Nr. 0001111744  
IBAN: DE45 3006 0601 0001 1117 44 / BIC: DAAE DEDD

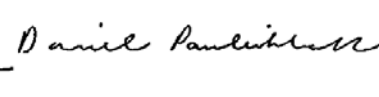



# Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.

objektiver morphologischer Befunde nachgewiesen wird.

Uns deutschen Augenärzten ist wichtig, dass wir weiterhin unsere Patienten mit neovaskulärer AMD entsprechend unseren Fachempfehlungen auch abweichend von den Fachinformationen und mit freier Wahl des VEGF-Inhibitors und damit bestmöglich behandeln können und diese Behandlung auch in Zukunft von der GKV erstattet wird.

Mit bestem Dank und freundlichen Grüßen

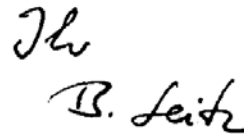


Prof. Dr. Bernd Bertram

Prof. Dr. Daniel Pauleikhoff

1. Vorsitzender BVA

1. Vorsitzender RG



Prof. Dr. Berthold Seitz

Präsident DOG

## **Ergebnis nach Prüfung zur Stellungnahme des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands e.V.**

Im Dossier sind keine direkt vergleichenden Studien mit Aflibercept versus der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Zulassung eingeschlossen. In den im Dossier dargestellten RCTs (VIEW 1 und VIEW 2) wurde Ranibizumab nicht gemäß aktuellem Zulassungsstatus eingesetzt, sondern monatlich, unabhängig davon, ob der Visus bei 3 aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil war und laut Zulassung die Medikation ausgesetzt werden muss.

Auch die im Dossier vorgelegte sog. „beste verfügbare Evidenz“ ist nicht zur Beantwortung der Fragestellung geeignet, denn der vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte „deskriptive indirekte Vergleich“ erfüllt nicht die Anforderungen an einen adjustierten indirekten Vergleich. So werden Studienarme verschiedener Studien nicht zueinander in Beziehung gesetzt. Der pharmazeutische Unternehmer nimmt stattdessen eine Nutzen-Schaden-Abwägung vor, die nicht endpunktbezogen ist. Die Bewertung patientenrelevanter Endpunkte ist aber notwendig, um eine Abwägung von positiven und negativen Effekten vornehmen zu können. Weiterhin ist unklar, was mit einem „20% besseren Nutzen-Schaden-Profil“ genau gemeint ist und welche Relevanz dieses Ergebnis für Patienten hat, die mit Aflibercept oder Ranibizumab behandelt werden. Der vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte „deskriptive indirekte Vergleich“ ist für die Bewertung des Zusatznutzens daher nicht verwendbar.

Die mit dem Dossier vorgelegten Unterlagen sind somit zum Beleg des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht hinreichend.

#### 5.4 Stellungnahme des Deutschen Blinden - und Sehbehindertenverbands e.V.

Datum	05. April 2013
Stellungnahme zu	Aflibercept/Eylea
Stellungnahme von	Deutscher Blinden - und Sehbehindertenverband e.V. (DBSV)

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutscher Blinden- und Sehbehindertenverband e.V. (DBSV)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der DBSV möchte die Patientenperspektive in das Verfahren einbringen. Für die Patienten mit feuchter AMD ist der Erhalt der Sehkraft prioritär bzw. – wenn irgend möglich – die Verbesserung der Sehkraft. Dies sind die Ziele, die mit der Anti-VEGF-Therapie verfolgt werden. Weiterhin geht es für Patienten auch um eine möglichst geringe individuelle therapiebedingte Belastung durch möglichst wenige therapiebedingte Termine und möglichst geringen bürokratischen Aufwand bei Beantragung und Erstattung.</p> <p>Die vorliegende Nutzenbewertung geht von einem Vergleich der beiden Zulassungen der Medikamente Ranibizumab und Aflibercept aus. Vorab ist dabei festzuhalten: Was die Anwendung von Ranibizumab in Deutschland anbelangt, müssen in der Diskussion vier mögliche Anwendungsschemata unterschieden werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• laut Zulassungsstudien für Ranibizumab (monatliche Injektionen) [1a,1b]</li> <li>• laut Zulassung/Fachinformation für Ranibizumab (Upload, dann pro re nata (PRN) auf Basis der Visuskontrolle) [2]</li> <li>• laut Empfehlung der Fachgesellschaften für Ranibizumab (Upload, dann PRN auf Basis von OCT-Kontrolle) [3,4]</li> <li>• real umgesetzt (Upload, dann PRN auf Basis von Visuskontrolle oder OCT-Kontrolle), siehe WAVE-Studie [5]</li> </ul>	<p>Im Dossier sind keine direkt vergleichenden Studien mit Aflibercept versus der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Zulassung eingeschlossen. In den im Dossier dargestellten RCTs (VIEW 1 und VIEW 2) wurde Ranibizumab nicht gemäß aktuellem Zulassungsstatus eingesetzt, sondern monatlich, unabhängig davon, ob der Visus bei 3 aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil war und laut Zulassung die Medikation ausgesetzt werden muss.</p> <p>Auch die im Dossier vorgelegte sog. „beste verfügbare Evidenz“ ist nicht zur Beantwortung der Fragestellung geeignet, denn der vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte „deskriptive indirekte Vergleich“ erfüllt nicht die Anforderungen an einen adjustierten indirekten Vergleich. So werden Studienarme verschiedener Studien nicht zueinander in Beziehung gesetzt. Der pharmazeutische Unternehmer nimmt stattdessen eine Nutzen-Schaden-Abwägung vor, die nicht endpunktbezogen ist. Die Bewertung patientenrelevanter Endpunkte ist aber notwendig, um eine Abwägung von positiven und negativen Effekten vornehmen zu können. Weiterhin ist unklar, was mit einem „20% besseren Nutzen-Schaden-Profil“ genau gemeint ist und welche Relevanz dieses Ergebnis für Patienten hat, die mit Aflibercept oder Ranibizumab behandelt werden. Der vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte „deskriptive indirekte Vergleich“ ist für die Bewertung des Zusatznutzens daher nicht verwendbar.</p> <p>Die mit dem Dossier vorgelegten Unterlagen sind somit zum Beleg des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht hinreichend.</p>

Stellungnehmer: Deutscher Blinden- und Sehbehindertenverband e.V. (DBSV)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Was die Anwendung von Aflibercept in Deutschland anbelangt, müssen in der Diskussion zwei mögliche Anwendungsschemata unterschieden werden:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• laut Zulassungsstudien/Zulassung/Fachinformation für Aflibercept (Upload, dann im ersten Jahr Injektionen im Zweimonatsabstand) [6/7]</li><li>• laut Empfehlung der Fachgesellschaften für Aflibercept (Upload, dann PRN auf Basis von OCT-Kontrolle) [4]</li></ul> <p>Vor dem Hintergrund, dass es keine Studie der höchsten Evidenzstufen zum Vergleich von Aflibercept und Ranibizumab bei Anwendung laut der jeweiligen Zulassung/Fachinformation gibt, haben wir für unsere Stellungnahme neben anderen Quellen die Meinung anerkannter Experten herangezogen, insbesondere die unten genannten Empfehlungen der Fachgesellschaften sowie Einschätzungen, die aus unserer Beratungstätigkeit resultieren (Nachweis auf niedriger Evidenzstufe gemäß 5. Kapitel § 5 Abs. 6 der Verfahrensordnung des G-BA).</p> <p>Die Zulassungsstudien für Aflibercept VIEW 1 und VIEW 2 zeigen, dass Aflibercept im beschriebenen Anwendungsschema der monatlichen Anwendung von Ranibizumab laut Zulassungsstudien nicht unterlegen oder wie es der pU formuliert „klinisch äquivalent“ ist. Diese Studien werden vom IQWiG als nicht relevant eingestuft, da Ranibizumab nicht laut Zulassung/Fachinformation eingesetzt wurde. Zumindest belegen sie aber, dass durch die</p>	<p>Dies hat zur Folge, dass der Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist</p>

Stellungnehmer: Deutscher Blinden- und Sehbehindertenverband e.V. (DBSV)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapie mit Aflibercept die Sehkraft der Patienten anfänglich verbessert und dann stabil gehalten werden kann.</p> <p>In der Ergänzungsstellungnahme „Neue Aspekte in der Therapie der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Kriterien der Wiederbehandlung bei der Anti-VEGF Therapie“ vom Dezember 2010 [3] sowie in der aktuellen Stellungnahme „Die Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Therapeutische Strategien“ vom Dezember 2012 [4] legen die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, die Retinologische Gesellschaft und der Berufsverband der Augenärzte Deutschlands dar, dass die Anwendung von Ranibizumab laut Zulassung/Fachinformation mit dem Sehschärfenverlust als Wiederbehandlungskriterium zu Sehverlust führt. Als Wiederbehandlungskriterium für eine erneute Ranibizumab-Injektion werden deshalb im OCT erhobene morphologische Parameter empfohlen, die sensitiver eine erneute exsudative Aktivität der feuchten AMD zeigen. Das in der Zulassung/Fachinformation von Ranibizumab vorgesehene Behandlungsschema sieht hingegen eine erneute Injektion erst dann vor, wenn ein Sehverlust eingetreten ist.</p> <p>Über den Erfolg der real in Deutschland umgesetzten Anwendung von Ranibizumab gibt die WAVE Studie [5] Auskunft. Sie zeigt, dass die in der dreimonatigen Upload-Phase erzielte Sehkraftverbesserung zum Ende des Beobachtungszeitraums (12 Monate) nicht gehalten werden kann. Ursache ist die zu geringe Zahl von nur 4,3 Injektionen im Durchschnitt pro Jahr. Die real in Deutschland umgesetzte Anwendung von Ranibizumab (PRN) führt also</p>	

Stellungnehmer: Deutscher Blinden- und Sehbehindertenverband e.V. (DBSV)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zu einem Sehverlust in signifikanten Größenordnungen (WAVE Studie: BCVA nach 12 Monaten im Durchschnitt wie baseline [5]).</p> <p>Aflibercept wird laut Zulassungsstudien/Zulassung/Fachinformation im ersten Behandlungsjahr nach einem festen Behandlungsschema angewandt, was zu besseren Ergebnissen führte als die real in Deutschland umgesetzte Anwendung von Ranibizumab (VIEW 1 und 2 Studien kombinierte Ergebnisse: BCVA nach 12 Monaten im Durchschnitt 8,4 Buchstaben gewonnen [7]). Aufgrund dieses festen Behandlungsschemas hat Aflibercept im Vergleich zu Ranibizumab deutlich bessere Chancen, in der realen Anwendung die Studienergebnisse zumindest annähernd zu erreichen.</p> <p>Nach Meinung des DBSV ist also die Anwendung von Aflibercept laut Zulassungsstudien/Zulassung/Fachinformation</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• der Anwendung von Ranibizumab laut Zulassungsstudien überlegen, da anstelle von 12 Injektionen nur 7,5 Injektionen im ersten Jahr notwendig sind [7]</li><li>• der Anwendung von Ranibizumab laut Zulassung/Fachinformation überlegen, weil diese durch den Visusverlust als Wiederbehandlungskriterium zum Sehverlust führt [3,4]</li><li>• der real in Deutschland umgesetzten Anwendung von Ranibizumab überlegen, weil diese zu einer nicht ausreichenden Zahl von Behandlungen und damit zum Sehverlust</li></ul>	

Stellungnehmer: Deutscher Blinden- und Sehbehindertenverband e.V. (DBSV)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>führt (anstelle von 8,4 Buchstaben Sehkraftgewinn nur baseline Ergebnisse) [5]</p> <p>Insofern sehen wir einen – wenngleich nicht quantifizierbaren – Zusatznutzen von Aflibercept.</p>	
<p>Abschließend möchten wir auf zwei Aspekte hinweisen:</p> <p>Ein Vergleich der Anwendung von Aflibercept laut Zulassungsstudien/Zulassung/ Fachinformation mit der Anwendung von Ranibizumab laut Empfehlung der Fachgesellschaften liegt nicht vor und sollte in den nächsten Jahren durchgeführt werden.</p> <p>Wir halten aus der Sicht der Patienten zudem eine bestmögliche Diagnose und Verlaufskontrolle für geboten. Diese darf aber weder zu einer finanziellen Zusatzbelastung für die Patienten führen, noch den Einsatz der Therapie verzögern. Hier ist von Seiten der Kassen und Augenärzte ein Therapie- und Behandlungsschema zu entwickeln, das den Einschränkungen der Patienten durch den Sehverlust gerecht wird. Diese sind vor allem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• der Mobilitätsverlust – die Fahrt zu Arztterminen ist häufig nur mit Hilfe von Angehörigen möglich</li> <li>• der Verlust der Lesefähigkeit – nur mit Unterstützung können Briefe gelesen und Formulare ausgefüllt werden</li> </ul> <p>Weitere Erkrankungen und Behinderungen aufgrund des höheren Lebensalters der Patienten bringen zusätzlichen Unterstützungs-</p>	<p>Im Dossier sind keine direkt vergleichenden Studien mit Aflibercept versus der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Zulassung eingeschlossen. In den im Dossier dargestellten RCTs (VIEW 1 und VIEW 2) wurde Ranibizumab nicht gemäß aktuellem Zulassungsstatus eingesetzt, sondern monatlich, unabhängig davon, ob der Visus bei 3 aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil war und laut Zulassung die Medikation ausgesetzt werden muss.</p> <p>Auch die im Dossier vorgelegte sog. „beste verfügbare Evidenz“ ist nicht zur Beantwortung der Fragestellung geeignet, denn der vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte „deskriptive indirekte Vergleich“ erfüllt nicht die Anforderungen an einen adjustierten indirekten Vergleich. So werden Studienarme verschiedener Studien nicht zueinander in Beziehung gesetzt. Der pharmazeutische Unternehmer nimmt stattdessen eine Nutzen-Schaden-Abwägung vor, die nicht endpunktbezogen ist. Die Bewertung patientenrelevanter Endpunkte ist aber notwendig, um eine Abwägung von positiven und negativen Effekten vornehmen zu können. Weiterhin ist unklar, was mit einem „20% besseren</p>



Stellungnehmer: Deutscher Blinden- und Sehbehindertenverband e.V. (DBSV)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bedarf mit sich.</p> <p>Ausführlich haben wir die Situation der Patienten in unserer Beantwortung des IQWiG-Fragebogens zur Beteiligung an der frühen Nutzenbewertung beschrieben, insbesondere S.6ff, S.12f [8].</p>	<p>Nutzen-Schaden-Profil“ genau gemeint ist und welche Relevanz dieses Ergebnis für Patienten hat, die mit Aflibercept oder Ranibizumab behandelt werden. Der vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte „deskriptive indirekte Vergleich“ ist für die Bewertung des Zusatznutzens daher nicht verwendbar.</p> <p>Die mit dem Dossier vorgelegten Unterlagen sind somit zum Beleg des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht hinreichend.</p> <p>Dies hat zur Folge, dass der Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist</p>

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

[1a] Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. N Eng J Med. 2006; 355(14):1432-44.

[1b] Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al. Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. N Eng J Med. 2006; 355(14):1419-31.

[2] EPAR Product Information Lucentis - EMEA/H/C/000715 -IAIN/0039

[3] Neue Aspekte in der Therapie der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Kriterien der Wiederbehandlung bei der Anti-VEGF Therapie, Aktuelle Ergänzungsstellungnahme der Retinologischen Gesellschaft, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands e.V., Stand: Dezember 2010

[4] Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands, Die Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Therapeutische Strategien, Stand Dezember 2012

[5] Robert P. Finger, Peter Wiedemann, Francisca Blumhagen, Karin Pohl and Frank G. Holz: Treatment patterns, visual acuity and quality-of-life outcomes of the WAVE study – A noninterventional study of ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration in Germany. Acta Ophthalmologica 2012

[6] EPAR Product Information Eylea - EMEA/H/C/002392

[7] Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, et al. Intravitreal Aflibercept (VEGF Trap-Eye) in Wet Age-related Macular Degeneration. Ophthalmology 2012, 119 :2537-48.

[8] Beteiligung an der frühen Nutzenbewertung des IQWiG .Fragebogen zur Beschreibung einer Erkrankung und derer Behandlung für Patienten und Patientinnen bzw. Patientenorganisationen. Aflibercept A11-19. DBSV e.V., abgegeben am 28.1.2013

## 5.5 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	28.03.2013
Stellungnahme zu	Aflibercept/Eylea®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Am 15.12.2012 hat für Aflibercept mit dem Handelsnamen Eylea® ein Verfahren der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V begonnen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15.03.2013 den IQWiG-Bericht - Nr. 156 (Dossierbewertung A12-19) Aflibercept (Eylea®) – Nutzenbewertung gemäß § 35a Abs. 2 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 (Lucentis®) vertreibt.

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

- 1) Anmerkungen zu Modul 1 des pharmazeutischen Unternehmers,
- 2) Anmerkungen zu Modul 2 des pharmazeutischen Unternehmers,
- 3) Anmerkungen zu Modul 3 des pharmazeutischen Unternehmers,
- 4) Anmerkungen zu Modul 4 des pharmazeutischen Unternehmers.

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>1) Anmerkungen zu Modul 1 des pharmazeutischen Unternehmers</b></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) differenziert seinen Wirkstoff („<i>Anders als die derzeit verfügbaren Anti-VEGF-Substanzen ...</i>“) über ein unterschiedliches Bindungsverhalten (Abschnitt 1.2, S. 9). Indes ist die klinische Bedeutung eines potentiell unterschiedlichen Bindungsverhaltens für patientenrelevante Endpunkte derzeit unbekannt.</p> <p>Der pU deklariert im Abschnitt 1.5 (S. 17-20) gegenüber Ranibizumab ein vermindertes Schadenspotential. Dieses bildet sich in der vorliegenden klinischen Evidenz nicht ab. Ranibizumab ist seit über 6 Jahren im deutschen Markt verfügbar. Weltweit liegen bereits Erfahrungen von über einer Million Patientenjahren vor. Über die verschiedenen Indikationen wurden über 10.000 Patienten im klinischen Entwicklungsprogramm behandelt. Dies bestätigt die Wirksamkeit und Sicherheit von Ranibizumab in der Langzeitperspektive (1).</p> <p>Die Kette der Schlussfolgerungen des pU (S. 18) <i>„Wenn Ranibizumab in der monatlichen Anwendung der zugelassenen Dosierung in der Wirksamkeit überlegen ist und Aflibercept der monatlichen Anwendung von Ranibizumab gleichwertig ist, dann ist auch Aflibercept in seiner Wirksamkeit Ranibizumab in der zugelassenen Dosierung überlegen. Bei gleichem Nutzen gegenüber Ranibizumab in der monatlichen Anwendung ergibt sich daraus für Aflibercept das beste Nutzen-Schaden-Verhältnis.“</i> (ähnlich auch in Modul 3 S. 92) ist hypothetisch.</p> <p>Der pU führt aus (S. 18): <i>„Darüber hinaus ist BAYER davon überzeugt, dass das einfache und evidenzbasierte Behandlungsschema von Af-</i></p>	<p>Im Dossier sind keine direkt vergleichenden Studien mit Aflibercept versus der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Zulassung eingeschlossen. In den im Dossier dargestellten RCTs (VIEW 1 und VIEW 2) wurde Ranibizumab nicht gemäß aktuellem Zulassungsstatus eingesetzt, sondern monatlich, unabhängig davon, ob der Visus bei 3 aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil war und laut Zulassung die Medikation ausgesetzt werden muss.</p> <p>Auch die im Dossier vorgelegte sog. „beste verfügbare Evidenz“ ist nicht zur Beantwortung der Fragestellung geeignet, denn der vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte „deskriptive indirekte Vergleich“ erfüllt nicht die Anforderungen an einen adjustierten indirekten Vergleich. So werden Studienarme verschiedener Studien nicht zueinander in Beziehung gesetzt. Der pharmazeutische Unternehmer nimmt stattdessen eine Nutzen-Schaden-Abwägung vor, die nicht endpunktbezogen ist. Die Bewertung patientenrelevanter Endpunkte ist aber notwendig, um eine Abwägung von positiven und negativen Effekten vornehmen zu können. Weiterhin ist unklar, was mit einem „20% besseren Nutzen-Schaden-Profil“ genau gemeint ist und welche Relevanz dieses Ergebnis für Patienten hat, die mit Aflibercept oder Ranibizumab behandelt werden. Der vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte „deskriptive indirekte Vergleich“ ist für die Be-</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>libercept in der Versorgungsrealität so umsetzbar ist, wie es zugelassen wurde, und damit einen weiteren Zusatznutzen bietet.</i>“ Diese „Überzeugung“ ist spekulativ. Der pU legt hierzu keinerlei Evidenz für diesen proklamierten Zusatznutzen vor.</p> <p>Der pU gibt auf Seite 17 an: <i>„Durch planbare und einheitlich ablaufende Behandlungen werden Ärzte, Patienten und ihre Angehörigen entlastet (s. 3.2.2) und Ressourcenvorteile geschaffen (s. 3.3).“</i> Der pU legt hierzu keinerlei Evidenz für diese Annahme vor. Auch der Einsatz von Ranibizumab ist planbar.</p> <p>Der pU gibt auf S. 17 (ähnlich in Modul 3 S. 91) an: <i>„Auch die Fachgesellschaften verfolgen in ihren Empfehlungen die Strategie, die Anzahl der Injektionen auf ein Minimum zu reduzieren, ohne einen klinisch relevanten Wirksamkeitsverlust befürchten zu müssen.“</i> Diese ist ein unvollständiges Zitat, das richtig lauten muss: <i>„... individualisierter und individuell minimierter Injektionshäufigkeit...“</i>(2). Fokus ist damit eine optimale Therapie mit so wenigen Injektionen wie möglich. Dies lässt sich durch eine bedarfsorientierte Therapie abhängig vom Visus umsetzen.</p> <p>Der pU führt auf S. 20 an: <i>„Der Versuch, durch ein bedarfs-orientiertes reaktives Schema die Anzahl der Injektionen zu reduzieren, wird dem chronischen und unheilbaren Charakter der AMD nicht gerecht (s. 3.2.2) und führt häufig durch Behandlungsverzögerungen zu unwiederbringlichen Schäden der Netzhaut (s. 3.2.2).“</i> Dies entspricht nicht den Empfehlungen der Augenärztlichen Fachgesellschaften aus dem De-</p>	<p>wertung des Zusatznutzens daher nicht verwendbar.</p> <p>Die mit dem Dossier vorgelegten Unterlagen sind somit zum Beleg des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht hinreichend.</p> <p>Dies hat zur Folge, dass der Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zember 2012 (2). Diese empfehlen ein bedarfsorientiertes Schema. Zudem führt der pU keine Evidenz an, dass es zu häufigen Behandlungsverzögerungen kommt. Der pU führt auch keine Evidenz an, die „unwiederbringliche Schäden an der Netzhaut“ belegt. Ranibizumab ist seit über 6 Jahren im deutschen Markt verfügbar und im Praxisalltag etabliert.</p>	
<p><b>2) Anmerkungen zu Modul 2 des pharmazeutischen Unternehmers</b></p> <p>Der pU führt im Abschnitt 2.1.2 in einer umfangreichen Darstellung unterschiedliche Wirkmechanismen auf molekularer Ebene an (z.B. PIGF-Hemmung), um sich zu differenzieren. Die derzeit verfügbare klinische Evidenz lässt bei den patientenrelevanten Endpunkten keinen Unterschied erkennen. Der pU stellt abschließend selbst fest: <i>„Die Relevanz für die klinische Wirksamkeit und besondere Fälle wie Non-Responder bleibt offener Gegenstand klinischer Forschung.“</i> Dennoch führt der pU in der Folge an: <i>„Beim Direktvergleich der Bindungsaffinitäten von Ranibizumab und Aflibercept zeigte sich, dass Aflibercept eine vielfach höhere Affinität als Ranibizumab aufweist (siehe Tabelle 2-4). Aflibercept bindet im Gegensatz zu Ranibizumab zusätzlich auch PIGF und VEGF-B, die laut aktuellen Erkenntnissen ebenfalls eine wichtige Rolle bei der Pathogenese der neovaskulären AMD spielen.“</i> Diese hypothetischen Annahmen bilden sich nicht in Unterschieden bei patientenrelevanten Endpunkten in der vorliegenden klinischen Evidenz ab.</p> <p>Auf Seite 19 führt der pU zu Gunsten von Aflibercept an: <i>„... wie in Modellstudien gezeigt, kann ein verlängertes Dosierungsintervall (s. Abbildung 2-4; (60)) und damit auch die Reduktion der benötigten intravitrea-</i></p>	<p>Die Argumente haben keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>len Injektionen bei gleichbleibender Wirksamkeit ermöglichen (58).“ Die im Bewertungsbericht genannte Applikationsfrequenz bei zulassungsgemäßer Anwendung ist im Mittel vergleichbar (7 bis 8 für Aflibercept und 8,4 für Ranibizumab anhand der Angaben des IQWiG). In Studien mit bedarfsorientierter Behandlung lag die mittlere Injektionsfrequenz im ersten Jahr für Ranibizumab bei 6,9 – 7,7 (3-6). Eine klinisch relevante längere Wirksamkeit lässt sich damit nicht ableiten.</i></p>	
<p><b>3) Anmerkungen zu Modul 3 des pharmazeutischen Unternehmers</b></p> <p>Der pU behauptet auf S. 29 (ähnlich auch S. 68, 72, 77, 90): <i>„Der Versuch, durch ein bedarfsorientiertes reaktives Schema die Anzahl der Injektionen zu reduzieren, wird dem chronischen und unheilbaren Charakter der AMD nicht gerecht und führt häufig durch Behandlungsverzögerungen zu unwiederbringlichen Schäden der Netzhaut (2).“</i> Der pU führt keine Evidenz an, dass es zu häufigen Behandlungsverzögerungen kommt. Der pU führt keine Evidenz an, die „unwiederbringliche Schäden an der Netzhaut“ belegt. Die angeführte Quelle 2 beschreibt keine „unwiederbringlichen Netzhautschäden“, sondern die generelle Bedeutung eines unmittelbaren Therapiebeginns nach der Indikationsstellung. Ranibizumab ist seit über 6 Jahren im deutschen Markt verfügbar und im Praxisalltag etabliert.</p> <p>Der pU behauptet auf S. 29, dass die Behandlung mit Aflibercept die <i>„bisher weit verbreiteten Verzögerungen in den Erstattungsentscheidungen verhindern kann.“</i> Für diese Behauptung liefert der pU keinerlei Evidenz. Ranibizumab ist über 6 Jahren im deutschen Markt verfügbar und im Praxisalltag etabliert. Da bislang keine Unterschiede in der Erstattungspraxis beobachtbar und auch in Zukunft nicht zu erwarten sind,</p>	



Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>kann dies nicht zur Deklaration eines Zusatznutzens herangezogen werden.</p> <p>Im Abschnitt 3.2.2 auf Seite 49 gibt der pU die SECURE-Studie falsch wieder. Hierbei handelt es sich um eine Extensionsstudie, die im Anschluss an das erste Behandlungsjahr durchgeführt wurde. Die Angaben und Schlüsse zu den Injektionen in den Behandlungsjahren sind damit falsch.</p> <p>Auf Seite 64 führt der pU an: <i>„Ein weiteres, sehr interessantes Ergebnis der CATT-Studie zeigte sich in der Gruppe der Patienten, die von einer fix-monatlichen Ranibizumab-Behandlung im 1. Studienjahr auf eine monatlich bedarfsorientierte (PRN) Behandlung mit Ranibizumab umgestellt wurden. Diese Umstellung führte zu einer signifikanten sowohl morphologischen als auch funktionellen Verschlechterung nach zwei Jahren im Vergleich zu den Patienten, die auch im zweiten Jahr nach fixem monatlichen Ranibizumab-Behandlungsschema behandelt wurden (s. Abbildung 3-30; (36)).“</i> Dieser Vergleich ist irreführend, da im zweiten Behandlungsjahr die Behandlungsoptionen Bevacizumab und Ranibizumab gepoolt wurden, so dass ein Rückschluss auf Ranibizumab als Einzeltherapie nicht möglich ist.</p> <p>Auf Seite 67 führt der pU an: <i>„Neben einem Endophthalmitisrisiko in Zusammenhang mit der intravitrealen Injektion (32, 34, 77-79) hat sich gezeigt, dass die (bisher) monatliche, lebenslang fortzuführende Behandlung belastend für den Patienten, deren Angehörige und Betreuer,</i></p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>die Ophthalmologen und das Gesundheitssystem ist (80, 81).“ Der pU führt keine Evidenz für die Behauptung. Die Gabe von Ranibizumab erfolgt entsprechend der Zulassung nicht monatlich sondern orientiert sich am patienten-individuellen Bedarf (7). Im Mittel ist die Applikationsfrequenz bei zulassungsgemäßer Anwendung vergleichbar (7 bis 8 für Aflibercept und 8,4 für Ranibizumab anhand der Angaben des IQWiG). In Studien mit bedarfsorientierter Behandlung lag die mittlere Injektionsfrequenz im ersten Jahr für Ranibizumab bei 6,9 – 7,7 (3-6).</i></p> <p>Auf Seite 75 führt der pU an: <i>“In einem von BAYER durchgeführten Literaturreview (90) wurden Indikationen gesucht, in denen mit der gleichen Therapieoption ein bedarfsorientiertes gegen ein regelmäßiges Behandlungsschema direkt hinsichtlich Patienten-relevanter Endpunkte miteinander verglichen wurde. Trotz Einschluss von Studien geringerer Evidenz (einschließlich retrospektiver Studien, Kohorten- und Beobachtungsstudien) konnte – außer für milde Formen einer gastroösophagealen Refluxkrankheit – keine einzige chronische Erkrankung mit relevanter epidemiologischer oder gesundheitspolitischer Bedeutung gefunden werden, bei der ein bedarfsorientiertes Behandlungsschema einer regelmäßigen Gabe des gleichen Arzneimittels hinsichtlich Patienten-relevanter Endpunkte überlegen oder zumindest vergleichbar war. Auch wenn die Übertragbarkeit dieser Auswertung auf die Behandlung der neovaskulären Makuladegeneration bezweifelt werden kann, provoziert das Ergebnis doch auch die Frage, warum gerade in der Behandlung der neovaskulären AMD diese aus vielen anderen bedeutenden chronischen Erkrankungen gewonnene Erfahrung zum ersten Mal widerlegt werden können soll.“</i> Der pU führt für diese Hypothese keinerlei relevante Evidenz an, inwieweit dies für die Behandlung der AMD von klini-</p>	<p>Im Dossier sind keine direkt vergleichenden Studien mit Aflibercept versus der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Zulassung eingeschlossen. In den im Dossier dargestellten RCTs (VIEW 1 und VIEW 2) wurde Ranibizumab nicht gemäß aktuellem Zulassungsstatus eingesetzt, sondern monatlich, unabhängig davon, ob der Visus bei 3 aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil war und laut Zulassung die Medikation ausgesetzt werden muss.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>scher Relevanz ist bzw. übertragbar ist. (2) „In der Behandlung der feuchten (exsudativen) AMD werden die Symptome (Neovaskularisation, Blutungen, Ödeme) einer Grunderkrankung behandelt, die im zeitlichen Verlauf diskontinuierlich bzw. mit unterschiedlicher Geschwindigkeit auftreten. Die Wachstumsmuster der choroidalen Neovaskularisation können unterschiedlich aggressiv ausgeprägt sein (8). Aus diesem Verständnis der Erkrankung ist es nur logisch entsprechend dem individuellen Typus der Wachstumsprogression oder seiner zeitlichen Veränderung eine bedarfsorientierte Therapie anzustreben. Ferner ermöglicht dieser Ansatz eine unnötige potentielle Übertherapie zu vermeiden.</p> <p>Auf Seite 77 führt der pU aus: „<i>Vorteile einer Behandlung mit Aflibercept liegen auch in der Erstattung der Therapie.</i>“ Die angeführten Vermutungen belegt der pU nicht mit entsprechender Evidenz.“ Ranibizumab ist seit über 6 Jahren im deutschen Markt verfügbar und im Praxisalltag etabliert. Da bislang keine Unterschiede in der Erstattungspraxis beobachtbar und auch in Zukunft zu erwarten sind, kann dies nicht zur Deklaration eines Zusatznutzens herangezogen werden.</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.</p>
<p><b>4) Anmerkungen zu Modul 4 des pharmazeutischen Unternehmers</b></p> <p>Der pU führt auf Seite 25 an: <i>“Wenngleich in der Aflibercept-Zulassungsstudie ein Vergleichsarm nach zum damaligen Zeitpunkt gültigem EMA Ranibizumab-Label getestet worden wäre, so hätte dieser Vergleich auch nicht die formalen Anforderungen dieser Nut-</i></p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zenbewertung erfüllt, da das Ranibizumab-Label im September 2011 geändert wurde. Im selben Monat, September 2011, wurden auch die VIEW-Studien abgeschlossen.“ Dies begründet jedoch nicht ein fixes monatliches Schema für die Anwendung von Ranibizumab. Bereits 2008 sah die europäische Zulassung eine Injektion nach Bedarf vor: „...In den ersten drei Monaten sollte Lucentis monatlich injiziert werden. In der nachfolgenden Erhaltungsphase sollte der Visus des Patienten monatlich kontrolliert werden. Falls der Patient einen Sehverlust von mehr als 5 Buchstaben aufweist (ETDRS oder äquivalent eine Snellen-Linie), sollte Lucentis verabreicht werden. Das Zeitintervall zwischen zwei Injektionen sollte 1 Monat nicht unterschreiten. ...“ (9).</p> <p>Der pU führt auf Seite 27 an: „Es sei bereits an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass für Ranibizumab zwischen Studienergebnissen und Ergebnissen in der Realität relevante Unterschiede hinsichtlich Patienten-relevanter Endpunkte bestehen.“ Unabhängig davon, ob diese Annahme durch entsprechende hinreichende Evidenz belegt ist, liegt für Aflibercept keine Evidenz vor, dass sich die klinischen Daten auf den Praxisalltag übertragen lassen. Der Schluss, dass hier ein Unterschied zwischen den Wirkstoffen besteht, kann daher nicht gezogen werden.</p> <p>Der pU führt auf Seite 33 (ähnlich auf Seite 26, 53) an: „Dies bedeutet, dass die reduzierte Dosierungshäufigkeit in der 2Q8-Gruppe dieselbe Wirksamkeit wie die aktuelle best wirksame Standardbehandlung (d. h. eine Dosierung von 0,5mg Ranibizumab auf monatlicher Basis) erreicht.“ Indes sieht die Zulassung von Ranibizumab keine regelhafte</p>	<p>Im Dossier sind keine direkt vergleichenden Studien mit Aflibercept versus der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Zulassung eingeschlossen. In den im Dossier dargestellten RCTs (VIEW 1 und VIEW 2) wurde Ranibizumab nicht gemäß aktuellem Zulassungsstatus eingesetzt, sondern monatlich, unabhängig davon, ob der Visus bei 3 aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil war und laut Zulassung die Medikation ausgesetzt werden muss.</p> <p>Auch die im Dossier vorgelegte sog. „beste verfügbare Evidenz“ ist nicht zur Beantwortung der Fragestellung geeignet, denn der vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte „deskriptive indirekte Vergleich“ erfüllt nicht die Anforderungen an einen adjustierten indirekten Vergleich. So werden Studienarme verschiedener Studien nicht zueinander in Beziehung gesetzt. Der pharmazeutische Unternehmer nimmt stattdessen eine Nutzen-Schaden-Abwägung vor, die nicht endpunktbezogen ist. Die Bewertung patientenrelevanter Endpunkte ist aber notwendig, um eine Abwägung von positiven und negativen Effekten vornehmen zu können. Weiterhin ist unklar, was mit einem „20% besseren Nutzen-Schaden-Profil“ genau gemeint ist und welche Relevanz dieses Ergebnis für Patienten hat, die mit Aflibercept oder Ranibizumab behandelt werden. Der vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte „deskriptive indirekte Vergleich“ ist für die Be-</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>monatliche Gabe vor. Patientenindividuell können auch nur 3 Injektionen notwendig sein (7). Der Schluss ist damit unzutreffend.</p> <p>Auf Seite 44 führt der pU an: „NOVARTIS hält die bisherigen Erfahrungen eines OCT-Einsatzes schon für so überzeugend, „dass die Ärzte ermutigt werden, zusätzliche morphologische Reinjektionskriterien zu benutzen („[The new posology] encourages the additional use of diagnostic procedures like OCT.“). Diese Unsicherheit des richtigen Reinjektionsansatzes im Behandlungsschema spricht insgesamt ebenfalls für ein weniger wahrscheinliches Erreichen der mit durchgehend monatlichen Injektionen nachgewiesenen Wirksamkeit.“ Dieser Aussage ist unzutreffend. Ranibizumab ist seit über 6 Jahren im Praxisalltag bewährt und etabliert. Die technischen Möglichkeiten in der Diagnostik und Behandlung entwickeln sich zudem stetig weiter. Deren Integration in den Praxisalltag bietet die Möglichkeit, Patienten in Zukunft effektiver und sicherer behandeln zu können und ist nicht mit der Behauptung zu verknüpfen, dass dies mit einer „Unsicherheit des richtigen Injektionsansatzes“ verbunden sei. Die Einbeziehung des OCT entspricht ferner den Empfehlungen der Fachgesellschaften (2).</p>	<p>wertung des Zusatznutzens daher nicht verwendbar.</p> <p>Die mit dem Dossier vorgelegten Unterlagen sind somit zum Beleg des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht hinreichend.</p> <p>Dies hat zur Folge, dass der Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist</p> <p>In den im Dossier dargestellten RCTs (VIEW 1 und VIEW 2) wurde Ranibizumab nicht gemäß aktuellem Zulassungsstatus eingesetzt, sondern monatlich, unabhängig davon, ob der Visus bei 3 aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil war und laut Zulassung die Medikation ausgesetzt werden muss.</p>

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

- (1) Novartis Pharma AG. New data for Novartis drug Lucentis® confirms long-term efficacy and safety profile and benefits of individualized treatment. Stand: 2012 September 5; URL: <http://www.novartis.com/newsroom/media-releases/en/2012/1638671.shtml> (abgerufen am 5. Apr 2013).
- (2) Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands. Die Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Therapeutische Strategien . Stand: 2012 December; URL: [http://www.dog.org/wp-content/uploads/2009/08/Stellungnahme-Anti-VEGF-Therapie-bei-der-neovaskulären-Therapeutische-Strategie-Dez-2012-final\\_neues-Logo.pdf](http://www.dog.org/wp-content/uploads/2009/08/Stellungnahme-Anti-VEGF-Therapie-bei-der-neovaskulären-Therapeutische-Strategie-Dez-2012-final_neues-Logo.pdf) (abgerufen am 3. Apr 2013).
- (3) Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2011 May 19;364(20):1897-908.
- (4) Mantel I, Deli A, Iglesias K, Ambresin A. Prospective study evaluating the predictability of need for retreatment with intravitreal ranibizumab for age-related macular degeneration. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2013 Mar;251(3):697-704.
- (5) Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Wordsworth S, et al. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. Ophthalmology 2012 Jul;119(7):1399-411.
- (6) Busbee BG, Ho AC, Brown DM, Heier JS, Suner IJ, Li Z, et al. Twelve-Month Efficacy and Safety of 0.5 mg or 2.0 mg Ranibizumab in Patients with Subfoveal Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmology 2013 Jan 23.
- (7) Novartis Pharma. Fachinformation Lucentis. 2012.
- (8) Wachtlin J. Retina - Diagnostik und Therapie von Erkrankungen des hinteren Augenabschnitts. In: Kellner U, Wachtlin J, editors. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2008. p. 138.
- (9) Novartis Pharma. Fachinformation Lucentis. 2008.

## 5.6 Stellungnahme der Universitätsaugenklinik Tübingen

Datum	03.April.2013
Stellungnahme zu	Aflibercept/Eylea
Stellungnahme von	<p>Prof. Dr. Hans-Jürgen Agostini (Universitätsaugenklinik Freiburg) Kilianstr. 5, 71906 Freiburg im Breisgau <a href="mailto:Hansjuergen.Agostini@uniklinik-freiburg.de">Hansjuergen.Agostini@uniklinik-freiburg.de</a></p> <p>Priv.Do. Dr. Gerasimos Anastassiou (Evang.Kliniken Gelsenkirchen) Munckelstr. 27, 45879 Gelsenkirchen <a href="mailto:ganasta69@googlemail.com">ganasta69@googlemail.com</a></p> <p>Prof. Dr. Karl-Ulrich Bartz-Schmidt (Universitätsaugenklinik Tübingen) Schleichstr. 12, 72076 Tübingen <a href="mailto:focke.ziemssen@med.uni-tuebingen.de">focke.ziemssen@med.uni-tuebingen.de</a></p> <p>Prof. Dr. Stefan Dithmar (Universitätsaugenklinik Heidelberg) Im Neuenheimer Feld 400, 69120 Heidelberg <a href="mailto:stefan.dithmar@med.uni-heidelberg.de">stefan.dithmar@med.uni-heidelberg.de</a></p> <p>Prof. Dr. Engelmann (Klinik für Augenheilkunde Chemnitz) Flemmingstraße 2, 09116 Chemnitz <a href="mailto:k.engelmann@skc.de">k.engelmann@skc.de</a></p> <p>Prof. Dr. Nicole Eter (Universitäts-Augenklinik Münster) Domagstr. 15, 48149 Münster <a href="mailto:eter@uni-muenster.de">eter@uni-muenster.de</a></p> <p>Priv.Do. Dr. Nikolas Feltgen (Universitätsaugenklinik Göttingen) Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen <a href="mailto:nicolas.feltgen@med.uni-goettingen.de">nicolas.feltgen@med.uni-goettingen.de</a></p> <p>Dr. Nikolaus Feucht (Klinikum rechts der Isar, TU München) Ismaninger Straße 22, 81675 München <a href="mailto:n.feucht@lrz.tum.de">n.feucht@lrz.tum.de</a></p> <p>Prof. Dr. Salvatore Grisanti (Universitätsaugenklinik Lübeck) Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck <a href="mailto:salvatore.grisanti@uk-sh.de">salvatore.grisanti@uk-sh.de</a></p> <p>Prof. Dr. L.-O. Hattenbach (Klinikum Ludwigshafen) Bremerstr. 79, 67063 Ludwigshafen <a href="mailto:hattenbach.lo@klilu.de">hattenbach.lo@klilu.de</a></p> <p>Prof. Dr. Lutz Hesse (Augenklinik Heilbronn) Am Gesundbrunnen 20-26, 74078 Heilbronn <a href="mailto:lutz.hesse@slk-kliniken.de">lutz.hesse@slk-kliniken.de</a></p> <p>Prof. Dr. Jost Jonas (Universität Heidelberg / Med. Fakultät Mannheim) <a href="mailto:jost.jonas@medma.uni-heidelberg.de">jost.jonas@medma.uni-heidelberg.de</a></p> <p>PD Dr. Mathias Maier (Augenklinik, Klinikum rechts der Isar) Ismaningerstraße 22, D-81675 München <a href="mailto:Mathias.Maier@mri.tum.de">Mathias.Maier@mri.tum.de</a></p> <p>Dr. Walter Noske (Städtisches Klinikum Brandenburg) Hochstr. 29, 14770 Brandenburg <a href="mailto:noske@klinikum-brandenburg.de">noske@klinikum-brandenburg.de</a></p> <p>Dr. Christos Papoulis (Augenzentrum Koblenz) Löhrstr. 139, 56068 Koblenz <a href="mailto:c.papoulis@googlemail.com">c.papoulis@googlemail.com</a></p> <p>Dr. Dirk Sandner (Universitätsaugenklinik Dresden) Fetscherstraße 74, 01307 Dresden <a href="mailto:Dirk.Sandner@uniklinikum-dresden.de">Dirk.Sandner@uniklinikum-dresden.de</a></p> <p>Dr. Marc Schargus (Universitätsaugenklinik Bochum) In der Schornau 23-25, 44892 Bochum <a href="mailto:marc.schargus@gmx.de">marc.schargus@gmx.de</a></p> <p>Prof. Dr. Wolfgang Schrader (Maximilians-Augenklinik Nürnberg) Erlenstegenstr. 30, D 90491 Nürnberg <a href="mailto:mail@profschrader.de">mail@profschrader.de</a></p> <p>Dr. Andreas Stahl (Universitätsaugenklinik Freiburg) Kilianstr. 5, 71906 Freiburg im Breisgau <a href="mailto:stahla@gmx.de">stahla@gmx.de</a></p> <p>Prof. Dr. Peter Wiedemann (Universitätsaugenklinik Leipzig) Liebigstr. 10-14, 04103 Leipzig <a href="mailto:Peter.Wiedemann@medizin.uni-leipzig.de">Peter.Wiedemann@medizin.uni-leipzig.de</a></p> <p>Prof. Dr. Dr. Wolfgang Wiegand (Asklepios Klinik Nord Hamburg) Tangstedter Landstrasse 400, 22413 Hamburg <a href="mailto:w.wiegand@asklepios.com">w.wiegand@asklepios.com</a></p> <p>Prof. Dr. Focke Ziemssen (Universitätsaugenklinik Tübingen) Schleichstr. 12,72076 Tübingen <a href="mailto:focke.ziemssen@med.uni-tuebingen.de">focke.ziemssen@med.uni-tuebingen.de</a></p>



## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: siehe oben

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wir sind eine Gruppe von Retinologen, die einige Anmerkungen zur aktuellen Nutzenbewertung von Aflibercept (Eylea®) machen wollen. Der Wirkstoff sollte vom IQWiG mit dem Therapieschema der Fachinformation von Ranibizumab (Lucentis®) "gemäß Zulassungsstatus" verglichen werden.</p> <p>Wir möchten darauf hinweisen, dass es für beide <b>Therapieschemata</b> wesentliche Abweichungen zu den geltenden Fachinformationen anderer Länder gibt, und dass die wissenschaftlichen Fachgesellschaften in Deutschland - ausführlich begründet<sup>1</sup> - die Umsetzung in dieser Form nicht empfehlen. In entscheidenden Punkten weichen nämlich die Formulierungen der europäischen Fachinformation von der wissenschaftlichen Evidenz ab und sind diesbezüglich nur schwer nachzuvollziehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Für <i>Aflibercept</i> wird – selbst über 12 Monate – von den Fachgesellschaften keine intravitreale operative Medikamentenapplikation (IVOM) nach einem festen Schema, sondern eine Applikation - nach den ersten 3 IVOMs - nur bei definierten morphologischen Kriterien empfohlen. Nach den vorliegenden Studiendaten ist davon auszugehen, dass ansonsten für eine signifikante Subgruppe eine Überbehandlung mit unnötigen Risiken resultieren könnte.</li> <li>▶ Für <i>Ranibizumab</i> ist ein Heranziehen der Sehschärfe als alleiniges Kriterium der Wiederbehandlung (wie in der Fachin-</li> </ul>	<p>Das Argument hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung, da es sich auf die Zulassung des Wirkstoffs und der zweckmäßigen Vergleichstherapie und nicht auf die Nutzenbewertung bezieht.</p>

Stellungnehmer: siehe oben

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>formation) und ohne ETDRS-Sehzeichen in keiner prospektiven Studie etabliert worden. Dagegen gibt es gute und stichhaltige Argumente für eine Gabe der intravitrealen Medikamente in Abhängigkeit nachgewiesener Erkrankungsaktivität auf der Basis und unter Berücksichtigung objektiver morphologischer Befunde (SD-OCT).</p> <p>In der Dossierbewertung des IQWiG werden die Grenzen der methodischen Vorgehensweise deutlich. Es bleibt unkommentiert, dass die vereinbarte Vergleichstherapie (Ranibizumab allein nach Visuskriterium) in Studien mit aussagekräftigem Evidenzniveau überhaupt noch nicht untersucht worden ist.</p> <p>Jede IVOM, die für irgendeinen Wirkstoff bei gleichem funktionellem Ergebnis als hartem primärem Endpunkt nicht gegeben werden muss, kann keine Infektion verursachen und stellt daher nicht nur einen wirtschaftlichen Nutzen dar. Wenn die Beziehung zwischen unerwünschten okulären Ereignissen (Endophthalmitis) und Anzahl der notwendigen IVOMs im Kontext der relevanten Studien-Endpunkte beleuchtet werden soll, würde eine klar strukturierte Analyse Sinn machen, ob und mit welcher Evidenz sich Hinweise auf unterschiedliche Zahlen bei identischen Wiederbehandlungskriterien darstellen könnten, z.B. VIEW-Studien explorative Phase (Woche 52-96). Leider berücksichtigen die Kostenabschätzung 5.4 und Tabelle 3 nicht das von den Fachgesellschaften empfohlene Behandlungsschema.</p> <p>In dem Dossier und seiner Bewertung wurden einige Aspekte der</p>	<p>Position des G-BA zur Applikationsfrequenz:</p> <p>Zu Aflibercept: Für das erste Jahr der Therapie wird nach der Fachinformation die Behandlung mit Aflibercept mit drei Injektionen im monatlichen Abstand initiiert, gefolgt von einer Injektion alle zwei Monate, somit 7 Injektionen im ersten Behandlungsjahr. Nach den ersten 12 Monaten der Behandlung kann das Injektionsintervall basierend auf dem funktionellen und morphologischen Verlauf verlängert werden. Somit sind von 1 bis zu 6 Injektionen in den Folgejahren erforderlich.</p> <p>Ranibizumab: Nach der Fachinformation von Ranibizumab erfolgt eine monatliche Behandlung, bis der Visus bei drei aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil bleibt. Somit sind 3 bis 12 Injektionen im ersten Behandlungsjahr erforderlich. Nach Erreichen eines stabilen Visus sollte der Visus des Patienten monat-</p>

Stellungnehmer: siehe oben

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Endophthalmitis als seltenem schwerwiegenden unerwünschtem Ereignis nicht optimal berücksichtigt. Die niedrige Inzidenz der Endophthalmitis bewirkt, dass für eine valide Bewertung von Endpunkten Stichprobengrößen im 6-7stelligen Bereich erforderlich wären.<sup>2,3</sup> Daher müssten die Autoren auch die Fallzahl in Bezug zum Ereignis setzen. In der Dossierbewertung (letzter Absatz, Seite 16) werden allerdings 610 bzw. 595 Patienten der VIEW-Studien herangezogen, um aussagekräftige Tendenzen – auch in Form eines <i>Forest plots</i> (Abbildung 1) – oder Effektgrößen ableiten zu wollen. Weil aber entsprechende Ereignisse, vermutlich unter anderem durch äußere Faktoren wie Kontaminationen oder Durchführungsfehler, in der Regel als Cluster und nicht als vollständig unabhängige Ereignisse auftreten, muss die Gefahr falscher Schlussfolgerungen durch zu kleine Stichproben besonders befürchtet werden. Es ist unverständlich, wieso für die konkrete Thematik nicht auch indirekte Ableitungen (Anzahl der IVOMs erhöht unmittelbar das kumulative Endophthalmitis-Risiko) mit oder ohne Adjustierung berücksichtigt werden.<sup>5,6</sup></p> <p>Wir würden uns freuen, wenn diese Kommentare zu einer Verbesserung des zukünftigen Bewertungsprozesses beitragen könnten. Im Alltag müssen beispielsweise auch Patienten behandelt werden, deren Erkrankung nicht mit den Einschlusskriterien der Zulassungsstudien deckungsgleich ist. Es wäre aber ärztlich unethisch und haftungsrechtlich relevant, wenn z.B. Patienten mit einer Vorbehandlung (tlw. Argumentation des MDK) eine wirksame Therapie vorenthalten würde.</p>	<p>lich kontrolliert werden, die Behandlung wird dann wieder aufgenommen, wenn bei der Kontrolle ein Verlust der Sehschärfe infolge einer feuchten AMD festgestellt wird. Somit sind in Folgejahren von 0 bis zu 12 Injektionen erforderlich.</p> <p>Die im Dossier vorgelegte sog. „beste verfügbare Evidenz“ ist nicht zur Beantwortung der Fragestellung geeignet, denn der vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte „deskriptive indirekte Vergleich“ erfüllt nicht die Anforderungen an einen adjustierten indirekten Vergleich. So werden Studienarme verschiedener Studien nicht zueinander in Beziehung gesetzt. Der pharmazeutische Unternehmer nimmt stattdessen eine Nutzen-Schaden-Abwägung vor, die nicht endpunktbezogen ist. Die Bewertung patientenrelevanter Endpunkte ist aber notwendig, um eine Abwägung von positiven und negativen Effekten vornehmen zu können. Weiterhin ist unklar, was mit einem „20% besseren Nutzen-Schaden-Profil“ genau gemeint ist und welche Relevanz dieses Ergebnis für Patienten hat, die mit Aflibercept oder Ranibizumab behandelt werden. Der vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte „deskriptive indirekte Vergleich“ ist für die Bewertung des Zusatznutzens daher nicht verwendbar.</p> <p>Es liegen bislang keine validen Daten für Patienten vor, die mit anderen VEGF – Inhibitoren vorbehandelt wurden. Siehe qualitätsgesicherte Anwendung im Beschluss.</p>

Stellungnehmer: siehe oben

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unabhängig von einem späteren konkreten Ergebnis sollten in einem Bewertungsverfahren Vergleichsgrößen inhaltlich verstanden und Antworten nicht nur oberflächlich gesucht werden. So sehr die klare Orientierung an harten primären Endpunkten wie Mortalität und isolierten Ereignissen in der statistischen Schwarz-Weiß-Logik des IQWiG zu verstehen ist, dürfen Verantwortung und Signalwirkung für die Betroffenen nicht aus dem Auge verloren werden, wenn ökonomische Modelle die praktischen Bezüge eines Fachgebiets nur unzureichend abbilden.</p>	

Die Kommentare entstanden vollständig unabhängig auf eigene Initiative, wir möchten aus Gründen der Transparenz dennoch potentielle Interessenkonflikte (B: Bayer Healthcare, N: Novartis Pharma) angeben:

- Kategorie 1: Berater- bzw. Gutachtertätigkeit, bezahlte Mitarbeit
- Kategorie 2: Beratung, Honorare, Reisekosten
- Kategorie 3: Unterstützung von Forschungsprojekten und klinischen Studien, finanzielle Zuwendung
- Kategorie 4: Eigentümerinteressen, Besitz von Aktien, Geschäftsanteilen

Hans-Jürgen Agostini: Kat. 2 und 3 (B+N), Gerasimos Anastassiou: Kat. 2 (N), Karl-Ulrich Bartz-Schmidt: Kat. 2 und 3 (B+N), Stefan Dithmar: Kat. 2 (B), Nicole Eter: Kat. 2 (B), Kat. 2 und 3 (N), Katrin Engelmann: Kat. 2 und 3 (B+N), Nikolas Feltgen: Kat. 2 und 3 (B+N), Nikolaus Feucht: Kat. 2 (N) und Kat. 3 (B), Salvatore Grisanti: Kat. 2 und 3 (B+N), Lars-Olof Hattenbach: Kat. 2 (B), Kat. 2 und 3 (N), Lutz Hesse: - , Jost Jonas: - , Walter Noske: - , Christos Papoulis: Kat. 2 (B+N), Dirk Sandner: Kat. 2 (B), Kat. 2 und 3 (N), Marc Schargus: Kat. 2 und 3 (B+N), Wolfgang Schrader: Kat. 2 (B), Kat. 2 und 3 (N), Andreas Stahl: Kat. 2 und 3 (B+N), Peter Wiedemann: Kat. 2 und 3 (B+N), Wolfgang Wiegand: Kat. 3 (N), Focke Ziemssen: Kat. 2 und 3 (B+N)

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

<sup>1</sup>Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands, Die Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Therapeutische Strategien, Stand Dezember 2012

<http://www.dog.org/?cat=7>

<sup>2</sup>Stewart MW. Endophthalmitis after injections of anti-vascular endothelial growth factor drugs. Retina. 2011;31(10):1981-2.

<sup>3</sup>Hasford J. Methoden zur Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen. In: Döle W, Müller-Oerlinghausen B, Schwabe U, Hrsg. Grundlagen der Arzneimitteltherapie – Entwicklung, Beurteilung und Anwendung von Arzneimitteln. Mannheim, Wien, Zürich: Bibliographisches Institut 1986

<sup>4</sup>Monte-Carlo simulation of random clustering of endophthalmitis following cataract surgery. Sparrow JM. Eye (Lond). 2007;21(2):209-13.

<sup>5</sup>Smith GC, Pell JP. Parachute use to prevent death and major trauma related to gravitational challenge: systematic review of randomised controlled trials. BMJ. 2003;327(7429):1459-61.

<sup>6</sup>Lyll DA, Tey A, Foot B, Roxburgh ST, Virdi M, Robertson C, MacEwen CJ. Post-intravitreal anti-VEGF endophthalmitis in the United Kingdom: incidence, features, risk factors, and outcomes. Eye (Lond). 2012

## 5.7 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	05.04.2013
Stellungnahme zu	Aflibercept/Eylea®
Stellungnahme von	vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Ch.-Markos Dintsios

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Einleitung</b></p> <p>Am 15. März 2013 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 Bayer Vital GmbH bei erwachsenen Patienten mit altersabhängiger feuchter Makuladegeneration (AMD) im Vergleich zu Ranibizumab veröffentlicht. Hierbei kommt das IQWiG in seiner Gesamtschau zum Ergebnis, dass für Aflibercept im Vergleich zu Ranibizumab aufgrund von Mängeln im Modul 4 des eingereichten Dossiers sich kein Beleg für einen Zusatznutzen ergibt.</p> <p>Aufgrund der Tatsache, dass nach Auffassung des IQWiG keine relevante Studie identifiziert werden konnte, in welcher Ranibizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Zulassungsstatus eingesetzt wurde und die vom Hersteller vorgelegten Auswertungen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden konnten, weil sie keinen Vergleich des Nutzens von Aflibercept und Ranibizumab erlauben, konstatierte das IQWiG keinen Zusatznutzen. Der Hersteller von Aflibercept hatte u. a. Ergebnisse aus seinen beiden Zulassungsstudien für Aflibercept (VIEW 1 und VIEW 2), eine nicht veröffentlichte mathematischen Simulation des Herstellers von Ranibizumab aus einem Bewertungsbericht der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) sowie Hochrech-</p>	<p>S. Position des G-BA zum Abschnitt 2.1 ff der Stellungnahme des vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.</p>



Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nungen zum Risiko für ein okulares Schadensereignis jeder intravitrealen Injektion und einen deskriptiven indirekten Vergleich vorgelegt. Diese Evidenz wurde vom IQWiG nicht berücksichtigt, weil die getroffenen Annahmen für die Hochrechnungen des Herstellers sowie die methodische Umsetzung des indirekten Vergleichs nicht vom IQWiG akzeptiert wurden. Der Hersteller hatte auf Basis seiner Auswertungen einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Aflibercept abgeleitet.</p> <p>Das IQWiG stuft in seiner Gesamtschau den Zusatznutzen von Aflibercept im Vergleich zu Ranibizumab als nicht belegt ein. Es werden formale Mängel als Begründung für diese Empfehlung vorgetragen, um eingereichte Auswertungen des Herstellers abzulehnen. Erneut zeigt sich das Dilemma für Hersteller, aus der Evidenz vorhandener Zulassungsstudien mithilfe von Annahmen, Simulationen und indirekten Vergleichen einen Zusatznutzen herzuleiten. Darüber hinaus scheinen die vom IQWiG aufgestellten methodischen Hürden für adjustierte indirekte Vergleiche in solchen Konstellationen unüberwindbar.</p>	
<p><b>Hintergrund</b></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.</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht.</p> <p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverständigen einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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 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>den G-BA nicht erkennbar.</p>
<p><b>2.1 Kurzfassung und 2.2 Fragestellung in Kombination mit 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen und 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</b></p> <p>Nach Auffassung des IQWiG wurde keine relevante Studie identifiziert, in der die zweckmäßige Vergleichstherapie Ranibizumab gemäß Zulassungsstatus eingesetzt wurde. Andere vom Hersteller vorgelegte Auswertungen konnten nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden, weil sie keinen Vergleich des Nutzens von Aflibercept und Ranibizumab erlauben. Hierzu gehörten neben einer nicht veröffentlichten mathematischen Simulation des Herstellers von Ranibizumab aus einem Bewertungsbericht der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) auch Hochrechnungen</p>	<p>Im Dossier sind keine direkt vergleichenden Studien mit Aflibercept versus der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Zulassung eingeschlossen. In den im Dossier dargestellten RCTs (VIEW 1 und VIEW 2) wurde Ranibizumab nicht gemäß aktuellem Zulassungsstatus eingesetzt, sondern monatlich, unabhängig davon, ob der Visus bei 3 aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil war und laut Zulassung die Medikation ausgesetzt werden muss.</p> <p>Auch die im Dossier vorgelegte sog. „beste verfügbare Evidenz“ ist nicht zur Beantwortung der Fragestellung geeignet, denn der vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte „deskriptive indirekte Vergleich“ erfüllt nicht die Anforderungen an einen ad-</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>des Herstellers zum Risiko für ein okulares Schadensereignis jeder intravitrealen Injektion sowie ein sogenannter „deskriptiver indirekter Vergleich“. Der vfa folgt nicht dieser Einschätzung des IQWiG. Aus dem Herstellerdossier geht hervor, dass der Hersteller von Aflibercept zwei Zulassungsstudien für Aflibercept (VIEW 1 und VIEW 2), eine mathematische Simulation des Herstellers von Ranibizumab aus einem Bewertungsbericht der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) sowie eigene Hochrechnungen zum Risiko für ein okulares Schadensereignis jeder intravitrealen Injektion und einen deskriptiven indirekten Vergleich vorgelegt hat. Bevor die vorgelegte Evidenz aus rein formalen Gründen unberücksichtigt bleibt, sollte nach Auffassung des vfa eruiert werden, wie sie fallbezogen zustande kam und soweit möglich für die Nutzenbewertung verwertet werden.</p> <p>Das IQWiG führt weiter aus, dass der Hersteller eine unveröffentlichte mathematische Simulation des Herstellers von Ranibizumab aus einem Bewertungsbericht der EMA beschreibt, die mit dem Ziel erstellt wurde, das Anwendungsschema für Ranibizumab zu überarbeiten. Aus dieser Simulation übernimmt er die Annahme, dass die zulassungskonforme Anwendung von Ranibizumab zu im Mittel 8,4 Injektionen im ersten Jahr führt. Darüber hinaus geht der Hersteller davon aus, dass jede intravitreale Injektion das gleiche Risiko eines okularen Schadensereignisses birgt. Beispielfhaft für okulare Schadensereignisse betrachtet der Hersteller die Endophthalmitis und schätzt die mittlere Endophthalmitis-Rate „nach jeglicher intravitreal verabreichter Substanz“</p>	<p>justierten indirekten Vergleich. So werden Studienarme verschiedener Studien nicht zueinander in Beziehung gesetzt. Der pharmazeutische Unternehmer nimmt stattdessen eine Nutzen-Schaden-Abwägung vor, die nicht endpunktbezogen ist. Die Bewertung patientenrelevanter Endpunkte ist aber notwendig, um eine Abwägung von positiven und negativen Effekten vornehmen zu können. Weiterhin ist unklar, was mit einem „20% besseren Nutzen-Schaden-Profil“ genau gemeint ist und welche Relevanz dieses Ergebnis für Patienten hat, die mit Aflibercept oder Ranibizumab behandelt werden. Der vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte „deskriptive indirekte Vergleich“ ist für die Bewertung des Zusatznutzens daher nicht verwendbar.</p> <p>Die mit dem Dossier vorgelegten Unterlagen sind somit zum Beleg des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht hinreichend.</p> <p>Dies hat zur Folge, dass der Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>auf 0,044 %. Davon ausgehend berechnet er zu erwartende Endophthalmitis-Fälle unter Aflibercept und Ranibizumab und postuliert, dass aufgrund häufigerer Injektionen unter Ranibizumab (im Mittel 8,4) als unter Aflibercept (vom Hersteller aus der Zulassung abgeleitet 7) weniger durch eine intravitreale Injektion verursachte Nebenwirkungen unter Aflibercept im ersten Behandlungsjahr auftreten. Der Hersteller stützt diese Aussage nicht mit Studiendaten nach Auffassung des IQWiG. Die Ergebnisse der VIEW-Studien widersprechen dieser Annahme sogar. In den VIEW-Studien wurde Aflibercept außerdem im Mittel 7,5-mal im ersten Studienjahr verabreicht. Diese Diskrepanz zur Annahme des Herstellers aus der Zulassung ergibt sich aus der Verabreichung nach Wochen in den VIEW-Studien (4 Wochen = 1 Monat). Entsprechend sind bis zu 8 Injektionen mit Aflibercept im ersten Behandlungsjahr laut Zulassung möglich. Das IQWiG fährt weiter fort, dass auf Basis dieser Annahmen der Hersteller abschließend einen „deskriptiven indirekten Vergleich“ durchführt und dabei eine nicht endpunktbezogene Nutzen-Schaden-Abwägung vornimmt, woraus er einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber Ranibizumab ableitet. Diesen begründet er mit einer Reduzierung notwendiger intravitrealer Injektionen und der daraus folgenden Reduzierung der mit der Injektion verbundenen Nebenwirkungen sowie in einem um etwa „20 % besseren Nutzen-Schaden-Profil“. Diesem Ergebnis folgt das IQWiG nicht, da der „deskriptive indirekte Vergleich“ nach seiner Auffassung nicht die Anforderungen an einen adjustierten indirekten Vergleich erfüllte und zudem nicht endpunktbezogen war. Die Bewertung patientenrelevanter End-</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>punkte sei aber notwendig, um eine Abwägung von positiven und negativen Effekten vornehmen zu können. Diesbezüglich ist der vfa der Auffassung, dass durchaus auch Evidenz aus mathematischen Simulationen, die von der europäischen Zulassungsbehörde akzeptiert werden, in die Betrachtung mit einbezogen werden können und hinsichtlich ihrer Relevanz diskutiert werden sollten. Ferner ist ein „deskriptiver“ indirekter Vergleich zwar nicht mit einem adjustierten indirekten Vergleich in welchem direkte und indirekte Evidenz einfließt gleichzusetzen, dennoch kann er aber Analogieschlüsse ermöglichen, ein Vorgehen das von Zulassungsbehörden nicht selten angewendet wird. Im spezifischen Fall ist auch zu berücksichtigen, dass die Zulassung des Komparators (ZVT) sich im Laufe der Zeit gewandelt hat (Fachinformationen 2007 versus 2013), so dass die Zulassungsstudien nicht bei ihrer Durchführung ohne weiteres adaptiert werden können. So lautet es in der Fachinformation zur Dosierung von 2007: „In den ersten drei Monaten sollte Lucentis monatlich injiziert werden. In der nachfolgenden Erhaltungsphase sollte der Visus des Patienten monatlich kontrolliert werden. Falls der Patient einen Sehverlust von mehr als 5 Buchstaben aufweist (ETDRS oder äquivalent eine Snellen-Linie), sollte Lucentis verabreicht werden. Das Zeitintervall zwischen zwei Injektionen sollte 1 Monat nicht unterschreiten“. In der aktuellen Fachinformation wiederum: „Die Behandlung erfolgt monatlich und wird solange fortgesetzt, bis der maximale Visus erreicht ist. Dieser gilt als erreicht, wenn der Visus des Patienten unter Behandlung mit Ranibizumab bei drei aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil bleibt. An-</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>schließlich sollte der Visus des Patienten monatlich kontrolliert werden. Die Behandlung wird wieder aufgenommen, wenn bei der Kontrolle ein Verlust der Sehschärfe infolge einer feuchten AMD festgestellt wird. Monatliche Injektionen sollten verabreicht werden, bis der Visus erneut bei drei aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil bleibt (dies setzt mindestens 2 Injektionen voraus). Das Zeitintervall zwischen zwei Injektionen sollte 1 Monat nicht unterschreiten“. Bereits aus der Operationalisierung der beiden Fachinformationen ergeben sich hier entsprechende Unterschiede. Letztendlich sollte im Falle von aufgrund von im Lauf der Zeit geänderten Posologien fehlenden Studien, die das aktuelle zulassungsrelevante Dosierungsschema für die ZVT wiedergeben, auf die best verfügbare Evidenz zurückgegriffen werden können und die aktuelle Versorgungsrealität, wie sie aus den entsprechend angepassten Dosieranweisungen entsteht, zumindest approximativ modellierbar sein, um einen realitätsnahen Vergleich zu ermöglichen. Andernfalls entsteht ein Dilemma zwischen zugelassenem Dosierungsschema und vorliegender Evidenz. Nach Auffassung des vfa sollte für solche Konstellationen eine zielführende Lösung gefunden werden, die vorhandene Evidenz nicht aufgrund formaler Gegebenheiten vollends ignoriert.</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 23. April 2013  
von 11.55 Uhr bis 13.30 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



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

Herr Lipinski  
Herr Dr. Bussfeld  
Herr Dr. Hasanbasic  
Herr Dr. Zeitz

Angemeldete Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Mühlbauer  
Herr Dr. Paulides

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

Herr Dr. Wasmuth  
Herr Dr. Rose

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

Herr Dr. Frick  
Herr Dr. Dintsios

Beginn der Anhörung: 11.55 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen! Wir können die Sitzung fortführen. Ich rufe TOP 5.1.2, Mündliche Anhörung im Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V auf. Es geht konkret um das Produkt mit dem Handelsnamen Eylea. Zugrunde liegt dem heutigen mündlichen Anhörungsverfahren und dem vorgeschalteten schriftlichen Stellungnahmeverfahren eine Nutzenbewertung des IQWiG vom 13. März 2013, in der das IQWiG aus seiner Sicht, anerkennend den Umstand, dass die endgültige Nutzenbewertung selbstverständlich vom G-BA vorgenommen wird, keinen Beleg für einen Zusatznutzen zu erkennen vermochte.

Im Stellungnahmeverfahren haben innerhalb der gesetzlichen Frist zum einen die Bayer Vital GmbH, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, der Deutsche Blinden- und Sehbehindertenverband, Novartis Pharma und die Universitätsaugenklinik Tübingen sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller Stellungnahmen abgegeben. Ich begrüße zu der heutigen Anhörung Herrn Lipinski, Herrn Dr. Bussfeld, Herrn Dr. Hasanbasic und Herrn Dr. Zeitz von Bayer Vital, Herrn Professor Dr. Mühlbauer und Herrn Dr. Paulides von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Herrn Dr. Wasmuth und Herrn Dr. Rose von der Novartis Pharma GmbH und Herrn Dr. Dintsios und Herrn Dr. Frick vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller. Ich hoffe, ich habe alle aufgeführt, die anwesend sind.

Zum Ablauf. Für diejenigen, die es öfter mitmachen, ist es eine lästige Pflicht, aber gleichwohl wichtig. Wir führen Wortprotokoll. Vor diesem Hintergrund bitte ich jeden der Teilnehmer, der sich zu Wort meldet, vor seinem Wortbeitrag seinen Namen und die Institution oder Firma zu nennen, für die er spricht. Wir sollten die heutige Anhörung auf die wesentlichen Punkte, die sich im schriftlichen Stellungnahmeverfahren herauskristallisiert haben, beschränken. Also bitte jetzt nicht die kompletten Stellungnahmen vorlesen; wir haben sie gelesen. Das würde zur allseitigen Ermüdung beitragen. Ob es am Ende die Freude mehreren würde, ist eine andere Frage. Dann werden wir die Dinge entsprechend diskutieren.

Meine Bitte wäre – ich gehe davon aus, dass Bayer Vital beginnen wird; ich sehe schon, Herr Lipinski nickt –, dass Sie mit einem kurzen einleitenden Statement, in dem Sie auch auf die vielleicht kritischen Punkte eingehen, beginnen. Dann würden wir die Punkte entsprechend einzeln abarbeiten. Bitte schön, Herr Lipinski, Sie haben das Wort.

**Herr Lipinski (Bayer Vital):** Vielen Dank, Herr Vorsitzender, für die Begrüßung und auch für die Einleitung. Sehr verehrte Damen und Herren! Vielen Dank, dass Sie uns die Gelegenheit geben, über unser Produkt, die Studienlage und auch den therapeutischen Bedarf in der AMD zu sprechen. Ich war zuständig für die Erstellung des Nutzendossiers und für die Stellungnahme. Auf meiner rechten Seite sitzt Herr Hasanbasic, er ist Augenarzt und war für die medizinischen Inhalte im Dossier und insbesondere auch die Darstellung der Studiensituation zuständig. Auf meiner linken Seite sitzt Herr Bussfeld. Er leitet im Bereich Medizin die Abteilung Neurologie und Ophthalmologie. Daneben sitzt Herr Zeitz, ein Kollege aus der internationalen Abteilung. Er ist zuständig für das internationale Entwicklungsprogramm und auch für die Gespräche mit den Zulassungsbehörden zuständig gewesen.

In den folgenden etwa 10 Minuten möchte ich Ihnen aus der Vielzahl von Themen, die wir in der Stellungnahme und im Dossier dargestellt haben, gerne drei Bereiche vorstellen, nämlich

erstens, wie wichtig eine Stabilisierung der Sehfähigkeit für die Patienten mit feuchter Makuladegeneration ist, dass zweitens die zweckmäßige Vergleichstherapie, so wie sie in Deutschland zugelassen ist, dieses therapeutische Ziel der Visusstabilität nicht erreicht und dass drittens Aflibercept für Patienten mit AMD eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des Krankheitsverlaufes bringt.

In Deutschland sind nach unseren Berechnungen über 300.000 Menschen von der hier relevanten feuchten Form der Makuladegeneration betroffen. Diese Zahl wird weiter ansteigen, weil es sich um eine Erkrankung der älteren Menschen handelt. Ich möchte Ihnen zuerst darstellen, warum eine Stabilisierung der Sehfähigkeit für diese Menschen so extrem wichtig ist. Die AMD hat nämlich für jeden einzelnen Betroffenen einschneidende Konsequenzen. Sehverlust bedeutet für sie eine kaum vorstellbare Einschränkung in der Gestaltung des Alltags und damit eine zunehmende Abhängigkeit von Angehörigen oder anderen Personen. Das Problem ist, dass ältere Menschen ohnehin schon häufig unter anderen chronischen Erkrankungen leiden und dass für sie jede Beeinträchtigung ihrer Sinnesorgane deswegen doppelt relevant ist. In den Gesprächen beschreiben Patienten ihre Situation häufig mit den Worten: „Zu erblinden, wäre das Schlimmste“, oder: „Ich traue mich schon lange nicht mehr, Freundinnen nach Hause einzuladen, weil ich da nicht zurechtkomme“, oder: „Ich mag es nicht, auf Hilfe angewiesen zu sein“. Die AMD wird von den Betroffenen ähnlich belastend empfunden, wie an Aids oder an Krebs erkrankt zu sein. Die Patienten sind häufiger depressiv, und sie stürzen öfter als gleichaltrige Gesunde. Deshalb ist es so wichtig, dass sie einen stabilen Visus behalten und auch darauf vertrauen können.

Das Erfreuliche ist, dass es wirksame Behandlungsmöglichkeiten gibt. Im Jahr 2006 wurden die Ergebnisse der Zulassungsstudien von Ranibizumab veröffentlicht, die zeigten, dass der Verlust der Sehfähigkeit nicht nur aufgehalten oder verlangsamt werden kann, sondern die Sehfähigkeit sogar wieder verbessert werden kann. Leider ist Ranibizumab aber mit dem in diesen Studien untersuchten Anwendungsschema in der EU nicht zugelassen worden. Grund dafür ist, dass nicht nur die Wirksamkeit berücksichtigt wurde, sondern auch das Risiko, das mit jeder Injektion ins Auge verbunden ist. So werden von der EMA für das jetzt zugelassene Anwendungsschema von Ranibizumab statt der 12 Injektionen durchschnittlich nur noch 8,4 Injektionen erwartet.

Damit komme ich zu meinem zweiten Punkt, nämlich warum die zweckmäßige Vergleichstherapie, so wie sie in Deutschland zugelassen ist, das therapeutische Ziel der Visusstabilität nicht erreicht. Wir sind für dieses Nutzenbewertungsverfahren aufgefordert worden, Aflibercept und Ranibizumab auf Basis der zugelassenen Anwendungsschemata zu vergleichen und nicht auf Basis von Ergebnissen in irgendwelchen anderen Schemata. Wenn wir also über Ranibizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie sprechen, dann nicht über die gute Wirksamkeit, die mit einer monatlichen Anwendung zu erwarten ist. Auch wenn international Einigkeit besteht, dass diese Anwendung die besten Ergebnisse für Ranibizumab zeigt, entspricht dies, wie gesagt, nicht der Zulassung in Deutschland. Wenn wir in Deutschland über die Wirksamkeit einer bedarfsorientierten Anwendung von Ranibizumab sprechen, dann wird schnell unterstellt, dass die Wiederbehandlung auf Basis von funktionellen und morphologischen Kriterien erfolgt, dass also sowohl auf der Basis des Visusverlaufs als auch auf den Ergebnissen des OCTs entschieden wird, wie beispielsweise in der CATT-Studie. Die Wiederbehandlung auf Basis von OCT-Verläufen ist aber ein Off-Label-Einsatz von Ranibizum-

ab, weil die in Europa zugelassene Anwendung alleine auf der Kontrolle und dem Verlauf des Visus basiert.

Eine ähnliche Entwicklung habe ich ja selber bei einer anderen chronischen Erkrankung erlebt. Als ich vor 20 Jahren als Arzt in der Neurologie Patienten mit Multipler Sklerose betreut habe, hatte Bayer bzw. damals Schering gerade seine Zulassung für Betaferon erhalten. Bis dahin konnten wir unsere Patienten immer nur dann behandeln, wenn sie gerade einen Schub erlitten hatten. Wir hatten keine Chance, diese einschneidenden Krankheitssymptome zu verhindern. Wir haben der Krankheit quasi immer hinterhertherapiert. Mit den Interferonen standen uns erstmals Medikamente zur Verfügung, die diese Schübe verhindern konnten. So ähnlich ist es bis heute mit dem Anwendungsschema von Ranibizumab. Patienten dürfen, wenn sie zulassungsgemäß behandelt werden, Ranibizumab immer nur dann bekommen, wenn sie bereits wieder einen Visusverlust erlitten haben. Also erst dann, wenn sich die Symptome ihrer Erkrankung so eindeutig gezeigt haben, dass es bei den Patienten erneut zu Einschränkungen gekommen ist, dürfen sie behandelt werden. Das ist das Unbefriedigende an dem zugelassenen Anwendungsschema von Ranibizumab. Der ständige Visusverlust ist Teil des Behandlungsschemas und der Treppeneffekt nach unten damit nicht aufzuhalten.

Die AMD ist wie die MS eine chronische Erkrankung, und es wäre unehrlich, wenn man einem Patienten hier Hoffnung machen würde, dass er nach einigen Spritzen geheilt wäre. Ärzte und Patientenvertreter sind sich heute einig, dass es ganz wichtig ist, dass dem Patienten erklärt wird, dass die Erkrankung fortlaufend kontrolliert und immer wieder behandelt werden muss. MS und AMD haben ein Weiteres gemeinsam. Wie die Kernspintomographie in der MS wird in der AMD neben klinischen Kriterien eine technische Untersuchung zur Diagnosesicherung und Verlaufsbeobachtung eingesetzt, die optische Kohärenztomographie. Unter dem Prinzip „Morphologie vor Funktion“ kann mit dieser einfachen Untersuchung früher als alleine auf der Basis einer Visusuntersuchung erkannt werden, wann Injektionen wieder erforderlich sind.

Um das offensichtliche Defizit der Zulassung auszugleichen, haben die Augenärzte im Sinne der Patienten dieses Behandlungsprinzip in der Versorgung etabliert. Zwar ist das OCT inzwischen Standard in allen klinischen Studien, in Deutschland jedoch eine individuelle Gesundheitsleistung, das heißt, sie muss von den Patienten bisher grundsätzlich selber bezahlt werden. Das bedeutet, dass nur diejenigen, die sich diese Untersuchung leisten können oder in Krankenkassen versichert sind, die Selektivverträge abgeschlossen haben, frühzeitig, also bevor der Visus abgefallen ist, behandelt werden. Trotzdem – ich möchte das wiederholen –: Das OCT ist zwar sinnvoll, aber für Ranibizumab in der Zulassung nicht vorgesehen und damit gerade nicht die zweckmäßige Anwendung von Ranibizumab, mit der wir heute Aflibercept vergleichen.

Wir stehen in diesem Bewertungsverfahren allerdings vor dem Problem, dass das zugelassene Anwendungsschema von Ranibizumab bisher in keiner klinischen Studie untersucht worden ist. Bitte stellen Sie sich dazu einmal vor, dass Ranibizumab als neuer Wirkstoff gegen Aflibercept als zweckmäßige Vergleichstherapie verglichen werden würde. Dann würde im Ergebnis nachvollziehbar herauskommen, dass Ranibizumab mangels einer das zugelassene Anwendungsschema untersuchenden Studie keinen Beleg für einen Zusatznutzen hätte. In der hier vorliegenden umgekehrten Situation, also dem Vergleich von Aflibercept gegen Ranibizumab, würde hingegen Novartis mit Ranibizumab dafür belohnt werden, dass für das zugelassene Anwendungsschema von Ranibizumab keine Studie vorliegt, mit der wir unser

Aflibercept vergleichen können. Das IQWiG hat deshalb zu Recht festgestellt, dass wir die bestmögliche Evidenz nicht vorgelegt haben und deswegen ein Zusatznutzen nicht belegt ist. Im Beratungsgespräch haben Sie uns allerdings deutlich gemacht, dass der G-BA auf Basis der bestverfügbaren Evidenz bewerten wird. Wir gehen deshalb davon aus, dass Sie auch die eindeutigen Ergebnisse im Zulassungsgutachten der EMA in der Bewertung berücksichtigen werden.

Damit komme ich zu meinem dritten Punkt, dass nämlich Aflibercept für die Patienten einen erkennbaren Zusatznutzen bietet. Patienten müssen bei einer Behandlung mit Aflibercept keinen spürbaren Visusverlust erleiden, noch müssen sie Angst haben, den richtigen Zeitpunkt für die Behandlung zu verpassen. Was konkret unterscheidet Aflibercept? Die Zulassung von Aflibercept basiert auf dem größten dazu in der Augenheilkunde durchgeführten Studienprogramm und spiegelt das in diesen Studien untersuchte Anwendungsschema wider. Das heißt, Patienten, die nach diesem zugelassenen Anwendungsschema behandelt werden, werden auch die in den Studien gezeigten Gewinne und Stabilisierungen ihrer Sehfähigkeit erreichen. Aflibercept hat in diesen Studien nachgewiesen, dass es, wenn es nur alle zwei Monate gegeben wird, genauso wirksam ist wie Ranibizumab in der monatlichen Anwendung, und trotz des verlängerten Anwendungsintervalls kann die Sehfähigkeit dauerhaft auf einem stabilen Niveau gehalten werden.

Im ersten Jahr der Behandlung mit Aflibercept sind weniger Injektionen und weniger Arztbesuche erforderlich, und basierend auf dem funktionellen und dem morphologischen Verlauf kann danach entschieden werden, die Zahl der Injektionen noch weiter zu reduzieren, ohne dass die bis dahin gewonnene Visusstabilität beeinflusst wird. Schließlich ist Aflibercept auch nicht einfach nur ein weiterer VEGF-Hemmer, den man alternativ zu Ranibizumab einsetzen kann. Aflibercept unterscheidet sich aufgrund seiner speziellen Molekülstruktur, zum Beispiel durch seine höhere Bindungsaffinität, und sein erweitertes Wirkungsspektrum. Das erklärt möglicherweise, warum Aflibercept in den USA auch bei den Patienten eine gute Wirksamkeit gezeigt hat, die von anderen VEGF-Hemmern wegen suboptimaler Verläufe umgestellt worden sind.

Zusammenfassend sind wir also der Meinung, dass Aflibercept in Deutschland die einzige Substanz ist, für die belegt ist, dass mit dem zugelassenen Anwendungsschema das therapeutische Ziel der dauerhaften Visusstabilität nach vorherigem Visusgewinn erreicht werden kann, dass Aflibercept dieses Ziel mit weniger Injektionen und mit weniger Arztbesuchen erreicht und dass Aflibercept damit Patienten und ihre Angehörigen entlastet und auch für die Ärzte den Behandlungsaufwand reduziert. Insofern sind wir überzeugt, dass Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einen Zusatznutzen bietet. – Vielen Dank.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Lipinski. – Ich frage: Gibt es unmittelbar dazu Fragen, oder sollen wir zunächst einmal durchmachen? Auch Novartis hatte eine Stellungnahme abgegeben, die einen etwas anderen Tenor hatte. Vielleicht möchten Sie ergänzend oder korrigierend oder wie auch immer Ihre Auffassung hier darstellen, damit wir eben beide Sichtweisen auf dem Tisch haben. Ich würde vorschlagen, dass wir dann auch die AkdÄ zu Wort kommen lassen, und dann würden wir in die allgemeine Diskussion eintreten. Wer möchte von Ihnen?

**Herr Dr. Wasmuth (Novartis Pharma):** Ich denke, wir ergänzen uns beide. Ähnlich wie schon in unserer schriftlichen Stellungnahme möchte ich darauf hinweisen, dass von Herrn

Lipinski von Bayer hier keinerlei Evidenz vorgebracht wurde, sondern es wurde eine Reihe von Mutmaßungen zum Thema der Wirksamkeit dargestellt. Allerdings ist für mich nicht erkennbar, wo die Evidenz dafür da ist. In der Stellungnahme wurden Mutmaßungen über Wirkmechanismen angestellt, bzw. in dem Dossier wurden Mutmaßungen über die Sicherheit dargestellt. Ranibizumab ist nun einmal ein Präparat, das schon sehr lange im Markt ist, und zum Thema Sicherheit wurden dann natürlich entsprechende Erfahrungen gesammelt. Das ist ein Punkt, den wir klar so nicht sehen.

**Herr Dr. Rose (Novartis Pharma):** Ich würde gern kurz auf die Zulassung eingehen. Die Zulassung für Lucentis beruht, wie der Kollege Lipinski dargestellt hat, auf einer Veränderung des Visus, die Wiederbehandlung beruht auf einer Veränderung des Visus. Die Daten, die dazu herangezogen worden sind, sind aber reale Patientendaten, von der EMA entsprechend ausgewertet, und dann wurde dieses Wiederbehandlungsschema in einem Modellsystem dann auch so in die Fachinformation gebracht.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Ich möchte jetzt darauf verzichten, die vfa ausdrücklich zu fragen, wie sie sich jetzt hier positioniert, weil man Problemlagen vermeiden sollte, wenn sie vermeidbar sind; denn ein Stück weit von dem, was gerade gesagt wurde, steht natürlich im krassen Widerspruch zu dem, was Sie in Ihrer Stellungnahme geschrieben haben, in der Sie gesagt haben, die Anforderungen an die Evidenz durch Zulassungsstudien sei nicht erfüllbar, Methodik zu formal und Gott weiß was. Aber, wie gesagt, darauf verzichten wir. – Herr Mühlbauer, vielleicht ein paar Takte aus der Sicht der AkdÄ.

**Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ):** Ich werde mich angesichts der fortgeschrittenen Zeit ganz kurzfassen und möchte Herrn Lipinski doch mit ein paar Ergänzungen erwidern. Ich würde ihn gerne auf einen der nächsten internationalen Kongresse der Ophthalmologie einladen, wo ich aufgrund meiner Nebenrolle als ein Studienleiter in dieser Indikation auch als Pharmakologe regelmäßig bin. Es ist keineswegs so, dass die monatliche Verabreichung in der internationalen Ophthalmologie als gesetzt gilt, als die beste Therapie, sondern diese Vorgehensweise, die das klinische Vorgehen wie auch in der Zulassung von Lucentis abbildet, ist in mehreren klinischen kontrollierten Studien ebenfalls bestätigt worden, also selbstverständlich in der CATT-Studie, in der MANTA-Studie, in der IVAN-Studie. Da ist herausgekommen, dass diese bedarfsgesteuerte Verabreichungsfrequenz tatsächlich die genau gleichen Ergebnisse bietet.

Es ist natürlich nicht so – dem muss man scharf widersprechen –, dass die Augenärzte bis zum Visusverlust des Patienten warten, sondern sie kontrollieren das mit dem schon erwähnten OCT. Der OCT-Befund geht in der Regel der Visusverschlechterung voraus. Das heißt, auf jeden Fall muss man klar sagen, dass diese Anfangstherapie mit drei fixen Serien in monatlichem Abstand und dann je nach Bedarf – da kann man jetzt diskutieren, ob es einer monatlichen oder einer zweimonatlichen Kontrolle bedarf – tatsächlich guter Therapiestandard ist, der Zulassung entspricht, durch Originaldaten aus den Zulassungsstudien von Lucentis gestützt ist und jetzt zusätzlich durch weitere unabhängige Trials verifiziert wird, in denen natürlich nicht Aflibercept gegen Lucentis, sondern Lucentis gegen Avastin, also Bevacizumab, getestet wurde. Deshalb wissen wir, dass das eine sehr gute Therapie ist.

Zu den Selektivverträgen würde ich Herrn Lipinski fragen, mir doch bitte eine Kasse zu nennen, die keinen Selektivvertrag mit ihren Versicherten abgeschlossen hat. Die großen Kran-

kenkassen in Deutschland haben das alle, meines Wissens in allen Bundesländern und allen Unterkrankenkassen. Dementsprechend, denke ich, muss man klar sagen: So wie im Moment Lucentis oder Avastin zum Einsatz kommen, ist das sehr wohl durch Daten gestützt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Mühlbauer. – Herr Lipinski, bitte.

**Herr Lipinski (Bayer Vital):** Ich glaube, wir sind an vielen Stellen relativ einig. Wir diskutieren, glaube ich, weniger über die Frage, wie groß der Unterschied eines OCT-bedarfsgesteuerten Schemas gegen ein monatliches Schema ist, sondern wir reden über die zugelassene Anwendung von Ranibizumab, und die zugelassene Anwendung sagt: So lange behandeln, bis der Visus stabil ist, und wenn der Visus wieder abgefallen ist, dann wieder behandeln. In dieser zugelassenen Anwendungsinformation kommt der Begriff Morphologie, OCT oder Ähnliches nicht vor. Ich gebe Ihnen vollkommen recht, dass mit OCT-basierten Visusbehandlungsschemata sehr gute Ergebnisse zu erreichen gewesen sind. Auch haben wir dem G-BA vorgeschlagen, dass wir uns beispielsweise gegen die CATT-Studie vergleichen, weil das dem Behandlungsstandard in Deutschland am nächsten kommt und es eine Evidenz Level 1 ist, die wir gerne benutzt hätten. Der Gemeinsame Bundesausschuss hat gesagt, wir sind an die Zulassung gebunden, und, liebe Bayer, mach bitte einen Vergleich gegen die zugelassene Anwendung von Ranibizumab. – In dieser zugelassenen Anwendung kommt, wie gesagt, das OCT nicht vor. Das OCT ist ein Hilfsmittel, ein sehr gutes Hilfsmittel, aber auch die EMA hat mit Novartis in ihrem Gutachten festgestellt, dass es offensichtlich Zeichen dafür gibt, dass dieses OCT bessere Wiederbehandlungsergebnisse bringt. Deswegen ist zwischen EMA und Novartis vereinbart, dann auch eine entsprechende Studie aufzusetzen. Für heute geht die Diskussion aber um ein zugelassenes Anwendungsschema, in dem ein OCT, wie gesagt, nicht vorkommt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Sie hatten zu Recht darauf hingewiesen, dass es sich um eine IGeL-Leistung handelt. – Fragen, Anregungen? – Herr Lack, bitte.

**Herr Lack:** Ich habe eine Frage zu den beiden Zulassungsstudien. Welche Rationale stand dahinter, in dem Vergleichsarm Ranibizumab monatlich zu geben, obwohl auch schon damals klar war, dass die Zulassung eine andere Dosierung, also nicht die monatliche Gabe, vorsieht? Die theoretischen Überlegungen, die Sie zunächst nicht einmal im Dossier, sondern erst in der Stellungnahme darlegen, sind nicht von der Hand zu weisen. Die stehen im Raum, und die kann man bis zu einem gewissen Punkt sicherlich nachvollziehen. Nur: Die theoretischen Vorteile, die Sie ins Feld führen, hätte man vielleicht sehen können – vielleicht auch nicht sehen können, muss man dazusagen – in einer sauber gemachten Studie, denn die monatliche Gabe entsprach schon damals nicht der Fachinformation.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Bevor die Frage beantwortet wird: Herr Mühlbauer, bitte.

**Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ):** Ich würde das gerne ergänzen. Mich hat als Mitglied einer Ethikkommission, muss ich sagen, erstaunt, dass diese Studie nicht mindestens während ihres Verlaufs ein Amendment erhalten hat, in dem die Frequenz der Ranibizumab-Injektionen reduziert werden musste. Man könnte sogar, wenn man Ihrer Argumentation zum Nutzen folgt, davon ausgehen, dass in dieser Studie eventuell sogar eine überdimensionale

Gefährdung von Patienten vorlag, indem sie definitiv zu viele Lucentis-Injektionen erhalten haben. Also ich hätte aus ethischen Betrachtungen sehr große Bedenken gehabt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte darauf antworten? – Herr Zeitz, bitte.

**Herr Dr. Zeitz (Bayer Vital):** Vielleicht gleich zu dem letzten Punkt. Das müssen wir, glaube ich, entschieden zurückweisen, auch aus Sicht der Studienzentren. Das VIEW-Studienprogramm ist an über 300 Zentren durchgeführt worden, ist von entsprechenden Ethikkommissionen und Gesundheitsbehörden in den beteiligten Ländern geprüft worden. Derlei Bedenken einer Patientengefährdung sind dort nicht geäußert worden. Insofern respektiere ich die Meinung, aber wir müssen, denke ich, gleich an erster Stelle klarstellen, dass entsprechend der geltenden Standards gearbeitet worden ist.

Daran schließt im Grunde gleich die Antwort auf die Frage oder den Kommentar von Herrn Lack an. Weshalb der Vergleichsarm mit monatlicher Dosierung in diesem Studienprogramm gewählt worden ist, ist Ihnen allen bekannt, nämlich dass entsprechend der Richtlinien für Zulassungsstudien der Vergleichsarm einen Goldstandard in der Behandlung reflektieren muss. Dieser Goldstandard muss durch entsprechende Studienevidenz abgesichert sein. Diese Studienevidenz aus den pivotalen Studien im Ranibizumab-Entwicklungsprogramm zeigt, dass eine stabile Sehschärfeentwicklung bei Patienten mit altersbedingter Makuladegeneration unter diesen monatlichen Gaben erreicht werden kann. Daher ist alleine schon aus den Richtlinien – da kommen auch ethische Aspekte ins Spiel – eine Abweichung von dem Schema mit monatlicher Dosierung in einem Zulassungssetting gar nicht möglich.

Zudem sollte man bedenken, dass das Dosierungsschema für Ranibizumab, während das VIEW-Programm lief, geändert worden ist. Es gab initial ein Label, eine Posologie, die etwas anders aussah als die Posologie heute, weil sich gezeigt hat, dass das mathematische Modell, auf dem das Label damals beruhte, offensichtlich nicht zutreffende Vorhersagen getroffen hat und viele Patienten unter diesem zugelassenen Schema unterbehandelt worden sind. Daraufhin sahen sich die EMA und die Firma Novartis genötigt, hier eine Änderung herbeizuführen, das Label auf den heutigen Stand anzupassen und den Patienten entsprechend mehr Injektionen zukommen zu lassen. Insofern wäre die Wahl eines solchen Schemas als Vergleichsarm nicht nur methodisch unzulässig, sondern auch methodisch falsch gewesen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Lack, eine Nachfrage.

**Herr Lack:** Aber monatlich war nie zugelassen. Es gab eine Änderung in der Fachinformation. Aber das, was Sie als Goldstandard im Vergleichsarm bezeichnen, hatte so nie eine Zulassung.

**Herr Dr. Zeitz (Bayer Vital):** Zum einen muss man, wenn man es global betrachtet, durchaus sagen, dass natürlich ein monatliches Schema in vielen Regionen zugelassen ist. In Europa ist das monatliche Schema nie zu einer Zulassung gekommen. Wenn es allerdings darum geht, dem Vergleichsarm die besten Startchancen, die besten Ausgangsbedingungen zu geben, dann muss man sich an die verfügbare Evidenz, an die verfügbaren Studiendaten halten, und diese Studiendaten sind eben ausschließlich Daten mit einem Schema mit monatlicher Anwendung.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Wasmuth, bitte.



**Herr Dr. Wasmuth (Novartis Pharma):** Ich möchte Herrn Lack ergänzen und Ihnen, Herr Zeitz, widersprechen; denn was Sie gerade gesagt haben, ist, dass die Zulassungsbehörde ohne belastbare Evidenz eine Zulassung und entsprechende Labelentscheidungen getroffen hat. Ich glaube, es ist eine ganz schöne Unterstellung, die Sie hier machen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Möchten Sie darauf erwidern?

**Herr Dr. Zeitz (Bayer Vital):** Ich denke, Faktum ist – das ist unbestreitbar –, dass hier weder für das initiale Label noch für das aktuelle Label in irgendeiner Weise randomisierte kontrollierte Studiendaten vorliegen. Sie haben mathematische Modelle, und die mathematische Modellierung hat gerade in Bezug auf das erste Label gezeigt, wo die Grenzen liegen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Wasmuth, zum letzten Mal, denn ich glaube, der Diskurs zwischen den beiden Wettbewerbern, bei denen bei beiden natürlich der Patient im Mittelpunkt steht und die Stabilisierung der Sehfähigkeit bei der hier in Rede stehenden Patientengruppe ihr zuvörderst verfolgten Anliegen ist, führt nicht weiter. Aber bitte schön.

**Herr Dr. Wasmuth (Novartis Pharma):** Sie nehmen mir quasi die Worte aus dem Mund, Herr Hecken. Ich denke, dass es keinen weiteren Sinn macht, auf dieser Basis zu diskutieren.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Es ist ein bisschen spannend. Ich finde es gut. Ich würde dann am Ende Herrn Frick und Herrn Dintsios fragen, wie ihre Meinung ist.

**Herr Dr. Wasmuth (Novartis Pharma):** Fakt ist, dass es eine entsprechende Zulassung gab, dass man eine Studie entsprechend der Zulassung hätte machen können. Ich denke, wir kommen vom Thema der Anhörung weg.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** In der Tat.

**Herr Dr. Wasmuth (Novartis Pharma):** Ich habe das Gefühl, es ist eine Ranibizumab-Anhörung. Es ist aber eine Aflibercept-Anhörung, wo es um den Zusatznutzen von Aflibercept geht. Da freue ich mich auf die Argumente.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Lipinski.

**Herr Lipinski (Bayer Vital):** Ich möchte final ergänzen. Wir haben eine Evidenzrecherche nach Level 1, Level 2, Level 3 und Level 4 gemacht, weil wir die Hausaufgabe hatten: Wenn keine Level-1-Evidenz vorliegt, nehmt bitte die bestverfügbare, und das war dieses EMA-Gutachten. Das EMA-Gutachten kann man als Level-5-Evidenz betrachten, weil es Expertenmeinung ist, man kann es auch gewissermaßen als die die Zulassung begründende Evidenz nehmen. Wenn man sich dieses Dokument der EMA durchliest, dann wird an mehreren Stellen deutlich, dass die Visusstabilität mit diesem zugelassenen Anwendungsschema nicht erreicht wird. Denn an mehreren Stellen zeigen die Auswertungen: Wenn einen Monat nur Kontrolle erfolgt, fällt der Visus ab. Zum Zweiten steht am Ende dieses Gutachtens: Mit diesem neuen Anwendungsschema werden wir gegenüber dem alten Schema eine Verlangsamung des Visusverlustes erreichen. Es steht an keiner Stelle in diesem Dokument: Wir erreichen bei so und so vielen Patienten eine Stabilisierung des Visus. – Danke.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Frau Wieseler.

**Frau Dr. Wieseler:** Vielleicht können wir die Diskussion um den tatsächlichen Zusatznutzen von Aflibercept damit einleiten, was wir jetzt in unserem Bericht, in unserer Bewertung getan haben. Sie haben eben festgestellt, das IQWiG würde den Zusatznutzen als nicht belegt ansehen, weil nicht die bestmögliche Evidenz vorgelegt wurde. Das ist so nicht richtig. Wir haben in unserer Bewertung selbstverständlich alle von Ihnen vorgelegten Unterlagen im Detail bewertet und kommen zu dem Schluss, dass sich aus diesen Unterlagen kein Zusatznutzen von Aflibercept im Vergleich zu Ranibizumab ableiten lässt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Lipinski, bitte.

**Herr Lipinski (Bayer Vital):** Ich glaube, dass wir gerade bei diesem EMA-Gutachten unterschiedlicher Auffassung gewesen sind. Sie haben gesagt, dass dieses Dokument eine Simulation des Herstellers sei, die sich dann in einem Bewertungsbericht wiederfindet. Wir haben gesagt, das ist die bestverfügbare Evidenz. An dieser Stelle sehen wir, glaube ich, auch den Unterschied zwischen: Ist es die bestmögliche Evidenz, die Bayer vorlegen konnte, oder ist es die bestverfügbare Evidenz, die Bayer vorlegen konnte? Insofern glauben wir, da der Gemeinsame Bundesausschuss uns im Beratungsgespräch gesagt hat: Bitte legt die bestverfügbare vor!, dass dieses Dokument sehr wohl in die Bewertung einfließen sollte.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Wieseler, sofort darauf.

**Frau Dr. Wieseler:** Auch dieses Dokument ist in die Bewertung eingeflossen, also die gesamte Information, die Sie in Ihrem Dossier vorgelegt haben, ist in die Bewertung eingeflossen. Es ist allerdings so, dass aus unserer Sicht aus diesen Unterlagen kein Zusatznutzen von Aflibercept abzuleiten ist. Sie stützen Ihren Zusatznutzen im Wesentlichen auf zwei Aussagen. Sie sagen zum einen, dass Sie eine geringere Injektionsfrequenz haben und deshalb weniger Nebenwirkungen auftreten, und beziehen sich insbesondere auf schwere Nebenwirkungen, die durch die Injektion selbst hervorgerufen werden. Sie stützen die Aussage, dass es weniger Injektionen unter Ihrem Präparat gibt, auf eine ganze Reihe von Annahmen, die wir so für nicht nachvollziehbar halten. Sie kommen im Abschluss zu dem Ergebnis, dass Sie 7 Injektionen unter Aflibercept und 8,4 unter Ranibizumab haben. Das leiten Sie aus dem EMA-Dokument ab. Sie multiplizieren dann diese Injektionsfrequenzen mit einer konstanten Rate an unerwünschten Ereignissen und leiten daraus einen Sicherheitsvorteil ab. Im Grunde genommen zeigen Sie uns mit dieser Analyse, dass 7 kleiner ist als 8,4. All diese Berechnungen beruhen auf Annahmen, die aus unserer Sicht so durch Ihre Unterlagen nicht gestützt werden.

Ihre zweite Aussage zum Zusatznutzen ist die, dass es ein um 20 Prozent besseres Nutzen-Risiko-Verhältnis gebe. Auch da wird uns aus Ihren Unterlagen nicht klar, woher Sie das ableiten. Auch das ist aus unserer Sicht eine Verkettung von Annahmen, die Sie zu dem Schluss führt, die wir so nicht für valide halten.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Grell, bitte.

**Frau Dr. Grell:** Ich habe zwei Aspekte. Sie hatten, wenn ich Sie richtig verstanden habe, den Punkt gemacht, dass die Dosierungsschemata völlig klar sind. Dann verstehe ich nicht,

wieso die Behörde Ihnen eine Auflage gemacht hat, noch einmal gegen ein Bedarfsschema zu testen. Das steht im EPAR so.

Dann verstehe ich nicht, wieso Sie hier so stark auf die zugelassene Anwendung nur von Ranibizumab abheben, denn Ihre VIEW-Studien hatten im zweiten Jahr ein Back-up nach mindestens drei Monaten. Auch das entspricht nicht der Zulassung. Das muss man hier einmal ganz klar feststellen.

Als Drittes heben Sie nur auf die lokalen Nebenwirkungen ab. Sie haben eine Verdoppelung der thromboembolischen Ereignisse gegenüber Ranibizumab. Das sind schwere Ereignisse. Die hätte ich mir dann auch in der Modellierung gewünscht.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte antworten? – Herr Zeitz, bitte.

**Herr Dr. Zeitz (Bayer Vital):** Das waren mehrere Fragen auf einmal. Ich fange vielleicht mit der Post-Approval-Studie und dem Commitment, das uns die EMA auferlegt hat, an. Ich kann Ihnen über das Studiendesign momentan noch nichts sagen, weil das noch in der Absprache mit der EMA ist. Nach unserem Verständnis ist es so, dass wir hier in Wahrnehmung der EMA eine Abweichung von der untersuchten Posologie ab dem zweiten Jahr vorliegen haben. Diese Abweichung ist, dass wir im zweiten Jahr das Injektionsintervall in allen Armen ausgedehnt haben, es aber nicht länger als zwölf Wochen ausgedehnt werden durfte. Die EMA war in dem Zulassungsprozess der Auffassung, dass, da die Extension des Dosierungsintervalls so erfolgreich gelaufen ist, man diesen Cap bei zwölf Wochen beseitigen sollte. Insofern werden Sie in unserer zugelassenen Posologie dieses Zwölf-Wochen-Limit nicht mehr finden, sondern hier ist ab dem zweiten Jahr der Behandlung eine Ausdehnung des Intervalls nach Ermessen des Arztes auf der Basis funktioneller und anatomischer Ergebnisse möglich. Die EMA möchte hier evidenzgeneriert sehen, dass das Weglassen des Caps bei zwölf Wochen tatsächlich zu den gleichen stabilen Ergebnissen führt, wie wir das in der untersuchten Posologie zeigen konnten.

Wie gesagt, die Gespräche über das Design der Studie sind nicht abgeschlossen, aber das Design der Studie wird dann bei Beginn der Studie entsprechend öffentlich zugänglich gemacht werden.

**Frau Dr. Grell:** Vielleicht ist unser Englisch einfach unterschiedlich. Aber hier steht unter der Beschreibung der Studie:

... standard regime of injections every 8 weeks.

Das kann sich in der Auflage nur um das erste Jahr handeln.

**Herr Dr. Zeitz (Bayer Vital):** Ich denke, da müsste man jetzt sehr ins Detail gehen, was das Verständnis dieses Berichts angeht. Ich kann Ihnen nur wiedergeben, wie derzeitig unser Verständnis ist. Wir sind da mit der Zulassungsbehörde in Kontakt, um diese Studie möglichst schnell auf den Weg zu bringen. Das, was ich Ihnen gerade zusammengefasst habe, ist hier ganz klar das Verständnis, das momentan besteht.

Bezüglich der thromboembolischen Ereignisse würde ich gern an Herrn Dr. Bussfeld als Neurologen abgeben.

**Herr Dr. Bussfeld (Bayer Vital):** Frau Grell, vielen Dank für Ihre Anmerkungen zu den thromboembolischen Ereignissen. Ich würde Sie gerne fragen, wo Sie da eine Erhöhung sehen. Diese Studien sind durch einen sehr aufwendigen Adjudizierungsprozess gerade von thromboembolischen Ereignissen gelaufen, und zwar basierend auf den Kriterien der APTC, der Antiplatelet Trialists' Collaboration. Es gab einen zweifach hierarchischen Abklärungsprozess darüber, ob ein Ereignis, das als thromboembolisch in den Quelldaten, in den Primärdaten beschrieben wurde, tatsächlich auch als solches zu werten ist, und zwar durch unabhängige Kardiologen. Bei der Bewertung der APTC-Events kam eine nahezu gleiche Rate von thromboembolischen Ereignissen heraus. Deshalb wäre meine Frage zurück an Sie, was Sie damit genau meinen.

**Frau Grell (GKV-Spitzenverband):** Seite 79 des EPAR, letzter Absatz.

**Herr Dr. Bussfeld (Bayer Vital):** Aha. Gut. Vielen Dank. – Sie spielen an auf das erhöhte Auftreten von zerebrovaskulären Ereignissen in der Subgruppe über 85 Jahren. Das kann man recht schnell zusammenfassen. Gibt es eine statistisch abgesicherte erhöhte thromboembolische Rate in dieser Altersgruppe? Das kann man klar verneinen. Das ist eine Subgruppenanalyse in einer Gruppe von Patienten, bei der interessanterweise in genau der gleichen Subgruppe eine erhöhte Rate von Myokardinfarkten unter der Vergleichstherapie auftrat. Wenn man sich jetzt einmal überlegt, dass eine Substanz thromboembolische Komplikationen macht, die im Hirn auftreten und im Herzen nicht, so muss man schon einmal fragen: Besteht da ein direkter Zusammenhang? Wenn man weitere Faktoren heranzieht, nämlich dass diese thromboembolischen Komplikationen in dieser Altersgruppe weder einer Dosisabhängigkeit noch einer Dosisapplikationsdauer zugeordnet werden konnten, dann muss man die Bedeutung dieser Befunde auch noch einmal hinterfragen. Nimmt man jetzt noch hinzu, dass die auch in der Studie durch PK-Sampling nachgewiesenen Konzentrationen der Substanz im Blut, im systemischen Kreislauf so niedrig waren, dass man eine hundertfach kleinere Konzentration hatte, um überhaupt ein effektiv systemisches VEGF abzubinden, so muss man weiterhin hinterfragen, ob diese Befunde Relevanz haben. Letztendlich ganz zu hinterfragen sind diese Befunde vor dem Hintergrund, dass der Marker für systemische Verfügbarkeit von Anti-VEGF-Medikamenten einer der sensibelsten Marker überhaupt ist. In dieser Studie fiel der Blutdruck, über alle Patienten gerechnet, deutlich ab. Hinzu kommt: Die Daten aus den Beobachtungen des US-Marktes, wo das Produkt schon vor über einem Jahr eingeführt wurde, weisen nicht darauf hin, dass wir eine nennenswert erhöhte Rate von zerebralen thromboembolischen Ereignissen haben. Da muss man in der Tat sagen, es handelt sich aus unserer Sicht und im Übrigen auch aus der Sicht der EMA, die das nicht als besonderen Warnhinweis in die Fachinformation aufgenommen hat, um einen Zufallsbefund, den wir natürlich in jeder Form ernst nehmen und der auch in der Postmarketing Surveillance getrackt werden wird; da sehen wir ganz klar unsere Verantwortung. Noch einmal: Statistisch nachgewiesen und belegt sind diese Befunde nicht.

**Frau Dr. Grell:** Ich weiß nicht, ob ich den richtigen Absatz mit Ihnen teile. Hier steht: statistisch signifikant weniger mit Ranibizumab. Entschuldigung, das kann man nicht wegdiskutieren. Mich interessiert auch nicht die Pathophysiologie. Wir haben mit allen VEGF-Hemmern Signale, das ist unbestritten. Die Dosisabhängigkeit haben wir bei allen VEGF-Hemmern nicht. Aber es ist eine schwerste Nebenwirkung, die einfach signifikant häufiger mit Ihrem Produkt im direkten Vergleich aufgetreten ist.

**Herr Dr. Bussfeld (Bayer Vital):** Vielen Dank. – Es muss, wie gesagt, eine Einordnung in weitere Faktoren vorgenommen werden, die dieses Ereignis begleiten. Wir sind sicherlich einer Meinung, wenn die untersuchten Samplegrößen, die mit Sicherheit nicht auf den Nachweis einer einzelnen Komplikation ausgelegt waren, dafür nicht ausreichen, um endgültig einen signifikanten Wert darzustellen. Wie gesagt, noch einmal: Wir möchten klar unsere Verantwortung signalisieren, dass wir solche Ereignisse in der Postmarketing Surveillance natürlich weiter beobachten werden. Aber als nachgewiesen kann man das mit Sicherheit nicht betrachten, gerade vor dem Hintergrund der Umgebungsvariablen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe eine kleine Nachfrage zu Ihren Ausführungen von eben. Darf ich das so verstehen, dass Sie das gesamte System der Erfassung von Nebenwirkungen, das eigentlich gerade darauf basiert, dass man nicht danach geht, ob es plausibel ist oder ob man es begründen kann, sondern darauf, dass man beobachtet, was es gibt, in Frage stellen würden?

**Herr Dr. Bussfeld (Bayer Vital):** Das stellen wir natürlich nicht in Frage.

**Frau Dr. Müller:** Aber ich habe Sie so verstanden. Ihre ganze Argumentation ging eigentlich gegen das System: Wie entdecke ich Nebenwirkungen? Sie sagen, es kann von der Pharmakokinetik, vom Wirkungsmechanismus her nicht sein. Sie sagen, es ist eine Subgruppe, die zu klein ist, aber es ist zurzeit nicht darauf ausgelegt. Aber es betrifft die gesamte Erfassung von Nebenwirkungen, gerade von seltenen, dass man dann unter Umständen eine Gruppe hat, für die das nicht ausgelegt ist. Ich kann dem nicht folgen.

**Herr Dr. Bussfeld (Bayer Vital):** Ich würde an dieser Stelle an Herrn Zeitz übergeben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön.

**Herr Dr. Zeitz (Bayer Vital):** Ich denke, es steht hier überhaupt nicht zur Debatte, dass das System der Nebenwirkungserfassung, oder nennen wir es besser: Adverse-Event-Erfassung, in Studien in Frage gestellt wird. Man muss sich klarmachen, dass wir diese unerwünschten Ereignisse in den Studien erfassen. Aber unerwünschtes Ereignis ist nicht mit Nebenwirkung gleichzusetzen. Ich denke, auch das ist klar. Es findet, bevor diese unerwünschte Wirkung dann Eingang als Nebenwirkung in der Fachinformation findet, eine medizinisch-wissenschaftliche Bewertung durch den Sponsor, durch unabhängige Experten und die Zulassungsbehörde statt. Wenn Sie jetzt die Seite 79 aus dem öffentlichen Assessment Report der EMA zitieren, dann muss man, denke ich, auch andere Absätze aus diesem Zulassungsreport zitieren. Dazu gehört eindeutig, dass man sich auf das fokussiert, was dort wenige Zeilen darüber steht: dass man eben, wie Herr Bussfeld gesagt hat, bei den kardialen Events ein umgekehrtes Verhältnis findet. Man muss vor allem auch die Gesamtschlussfolgerung, die die Behörde aus der Begutachtung zieht, berücksichtigen, die sich dann einige Seiten später in dem Dokument findet und die besagt, dass unter Berücksichtigung aller Faktoren und der gesamten Datenlage sich hier bezüglich des Sicherheitsprofils eine Gleichwertigkeit der beiden getesteten Wirkstoffe zeigt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Frau Müller noch einmal zur Nachfrage.

**Frau Dr. Müller:** Noch einmal ganz kurz. Selbstverständlich kenne ich den Unterschied zwischen Ereignissen und Nebenwirkungen. Ich wollte an dieser Stelle nur kurz anmerken, dass die Frage, ob etwas eine Nebenwirkung ist, nicht nachträglich beispielsweise von der EMA beurteilt wird, sondern die Relatedness früher festgestellt wird und unter Umständen durch den Arzt vor Ort. Das kann auch nicht heruntergegradet werden. Dies wollte ich nur noch kurz bemerken. Ich kann es nicht stehen lassen. – Aber vielen Dank.

**Herr Dr. Zeitz (Bayer Vital):** Darf ich kurz darauf antworten, Herr Vorsitzender? – Um das noch einmal klarzustellen: Wir haben hier eine verblindete Studie gehabt, im ophthalmologischen Kontext rede ich als Ophthalmologe eigentlich lieber von einer maskierten Studie. Unter den maskierten Bedingungen ist natürlich die Relatedness gerichtet auch noch einmal Gegenstand einer Prüfung. Das heißt, nicht automatisch wird die Relatedness als Nebenwirkung gelistet, weil der Prüfarzt aus guten Gründen für das Medikationsassignment maskiert ist.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Frau Urban, bitte.

**Frau Dr. Urban:** Ich habe eine Frage zum um 20 Prozent besseren Nutzen-Schaden-Profil. Können Sie dazu noch nähere Ausführungen machen?

**Herr Lipinski (Bayer Vital):** Auch an der Stelle mit dem Thema Endophthalmitisrisiko haben wir versucht, die bestverfügbare Evidenz zusammenzusammeln. Sicherlich kann man an dieser Stelle die Forderung stellen: Macht bitte eine Studie, die vergleicht, ob zwischen 8,4 und 7 Injektionen ein signifikanter Unterschied in den Endophthalmitiden besteht. Wir haben ausgerechnet, dass wir da etwa 160.000 gegen 160.000 Patienten testen müssten. Wir haben an dieser Stelle das zusammengefasst, was Experten an unterschiedlichen Stellen bereits erzählt und auch publiziert haben, insbesondere auch das, was, ich sage einmal, in Deutschland und auch in anderen Ländern gewissermaßen behandlungsleitend ist, nämlich der Versuch, einen stabilen Visus zu behalten, aber mit möglichst wenig Injektionen. Warum möglichst wenig Injektionen? Weil Injektionen das Komplikationsrisiko der Endophthalmitis haben. Das ist ein seltenes Ereignis, aber ein sehr bedrohliches, weil es ein Ereignis ist, das zur Erblindung führt. Die 20 Prozent ergeben sich einfach daraus, dass wir sagen, dass unabhängig vom Produkt das Stechen ins Auge zu Infektionen führen kann, und es auch so ist, dass es keinen Nachweis darüber gibt, dass es produktabhängig ist, sondern es ist produktunabhängig, es ist nämlich abhängig von der Intervention. Wenn wir 8,4 gegen 7 Injektionen durchschnittlich miteinander vergleichen, dann sind das 20 Prozent weniger Injektionen und damit auch 20 Prozent weniger Risiken für eine Endophthalmitis.

Warum ist das in unseren Studien nicht herausgekommen? Zu den Studien muss man sagen: Es hat auch in der Gruppe derjenigen, die nur nach den ersten drei Monaten zweimonatlich ein Produkt ins Auge gespritzt bekommen haben, Scheininjektionen gegeben. Die Scheininjektionen haben natürlich auch dieselben Prozeduren gehabt – bis auf die, das nicht in den Bulbus gestochen worden ist –, dieselbe Operation, dieselbe Lokalanästhesie usw. usf., sodass da nie angedacht war, Sicherheitsunterschiede aufzuzeigen. Wenn jetzt hier jemand sagt: Ihr wollt einen Zusatznutzen, habt aber in eurer Studie ein gleiches Sicherheitsprofil wie Lucentis, dann ist das einfach dem Studiendesign geschuldet, das ein maskiertes gewesen ist und somit auch Scheininjektionen für diejenigen vorgesehen hat, die nur jeden zweiten Monaten Aflibercept gespritzt bekommen haben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Frau Teupen, bitte.

**Frau Teupen:** Ich weiß nicht, ob es sich jetzt erledigt hat. Sie haben, so wie ich es sehen konnte, auch die Lebensqualität gemessen, mit dem NEI VFQ-25. Es zeigen sich keine Unterschiede. Erklären Sie auch dies damit, wie Sie quasi die Risikoprofilunterschiede durch das Design nicht gesehen haben? Eventuell müssten sich da Unterschiede zeigen, also Risiko, Verbesserung der Lebensqualität.

**Herr Dr. Hasanbasic (Bayer Vital):** Vielen Dank für die Frage. Wie Sie schon angemerkt haben: Für das Ergebnis bei der National Eye Institute Visual Function Questionnaire, der visusbasierten Lebensqualität, ist das Studiendesign verantwortlich. Das heißt, es gab vier Behandlungsarme, drei waren mit monatlicher Behandlung und der eine mit den verlängerten Intervallen von zwei Monaten. In diesem Arm gab es Scheininjektionen. Das heißt, die Patienten haben das gleiche Prozedere gehabt wie die, die aktive Injektionen bekommen haben. Daher ist es am Ende zu keinen signifikanten Unterschieden bei der Lebensqualität gekommen, weil die Patienten davon ausgingen bzw. alles vom Studiendesign her so eingerichtet war, dass in der Wahrnehmung der Patienten eine Injektion stattgefunden hat, wo gar keine Injektion gegeben wurde. Das heißt, es wurde in der Studie alles gemacht bis auf die eigentliche Penetration des Auges. Das ist der Grund, warum es bei der Lebensqualität keinen Unterschied gab.

**Herr Lipinski (Bayer Vital):** Ich würde das gerne ergänzen. Studienbedingt ist tatsächlich jeder Patient jeden Monat zum Arzt gegangen. Beide Behandlungsarme, also die monatliche Ranibizumab-Injektion und die zweimonatliche Aflibercept-Injektion, haben dieselben Visusergebnisse gebracht. Zentrales Element für die Lebensqualität ist nach bisherigem Wissen, wie gut der Patient sehen kann. Wenn hinterher dieselben Visusergebnisse für die Patienten herauskommen, also dieselben Stabilitätskriterien, dann wird sich die Lebensqualität auf dieser Basis nicht verändern.

Zum Zweiten. Da sind wir tatsächlich noch in den Fragestellungen, da würden wir auch gerne weitere Analysen machen, wie belastend oder wie gerne ein Patient tatsächlich monatlich zum Arzt geht. Wie aufwendig ist es? Jeden Monat sagen zu müssen: Liebe Tochter – oder lieber Ehepartner –, bring mich zum Arzt! Das sind Belastungen für die Patienten, die zum Teil dazu führen, dass Patienten gerade aus diesen Gründen den Arzt nicht aufsuchen. Da ist sicherlich noch Bedarf, weitere Themen zu erheben. Es spielt nur indirekt in die Lebensqualität hinein, weil es mit Lebensqualitätsinstrumenten nicht zu erfassen ist. Aber unter der Prämisse, dass es eine Belastung für den Patienten ist, jeden Monat zum Arzt gehen zu müssen, glauben wir, dass man dementsprechende zusätzliche Analysen oder zusätzliche Studien in diesem Kontext machen kann und wir da einen Unterschied werden zeigen können, aber nicht auf Basis der klinischen Studie, die das Ziel hatte, primär den stabilen Visus zu messen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Vielen Dank. – Frau Wieseler, bitte.

**Frau Dr. Wieseler:** Vielen Dank für Ihre Erläuterungen, wie das um 20 Prozent bessere Nutzen-Schaden-Verhältnis zustande kommt. Das ist uns aus dem Dossier so nicht klar geworden. Wenn ich Sie richtig verstanden habe, bezieht sich auch das auf den Unterschied, den Sie für die Endophthalmitiden postulieren. Zum Vergleich von 7 versus 8,4 Injektionen müss-

te ich noch einmal hervorheben, dass es eine Annahme ist, die Sie treffen. Das sind keine Daten, die erhoben worden sind. Die Daten aus den Studien Ranibizumab versus Bevacizumab sprechen eigentlich gegen andere Injektionshäufigkeiten unter diesen Schemata. Das beruht also zum einen auf einer Annahme, die die Injektionshäufigkeit angeht, zum anderen auf der Annahme, dass Sie die gleiche Rate von Endophthalmitiden haben, wirkstoffunabhängig. Das basiert nicht auf irgendwelchen erhobenen Daten.

Ich möchte auch noch einmal in Frage stellen, dass wir uns hier, was die Nebenwirkungen angeht, ausschließlich über die Endophthalmitiden unterhalten, denn natürlich sollte das gesamte Nebenwirkungsprofil des Präparates betrachtet werden und in ein Nutzen-Schaden-Verhältnis eingehen.

Für mich ist nach dieser Erläuterung die Aussage, wir haben einen Zusatznutzen, weil wir ein 20 Prozent besseres Nutzen-Schaden-Verhältnis haben, nicht durch beobachtete Daten gestützt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Lipinski, bitte.

**Herr Lipinski (Bayer Vital):** Ich kann das voll unterschreiben, Frau Wieseler, denn zu diesem Thema gibt es leider nicht mehr. Die Frage der Endophthalmitiden ist aber nur das eine Element. Das Nutzen-Schaden-Risiko bezieht sich auf zwei Elemente. Wir haben die Wirksamkeitsvariablen und die Sicherheitsvariablen getrennt. Wir haben auf der einen Seite gesagt, 8,4 gegen 7 Injektionen mit entsprechend möglichen Komplikationen, auf der anderen Seite haben wir gesagt, wenn die EMA im Jahr 2011 gesagt hat, die 6,4 Injektionen unter dem alten Schema haben eine Wirksamkeit  $x$  gezeigt, und die EMA in ihrem Report schreibt, dass 8,4 Injektionen, also zwei Injektionen mehr, gerechtfertigt sind, weil der Nutzen, also die Wirksamkeit, proportional größer ist, dann muss es offensichtlich mit diesen 8,4 Injektionen eine wesentlich bessere Wirksamkeit geben. Diese Wirksamkeit ist aber offensichtlich, wie es die EMA in diversen Tabellen und Auswertungen formuliert hat, nicht so gut wie die monatliche Gabe, sodass das monatliche Schema aus Sicht der EMA schon immer das aus Nutzen-Schaden-Überlegungen heraus schlechteste war; denn sie hat gesagt, wir möchten keine 12 Injektionen, weil die Wirksamkeit, die man damit gewinnt, das nicht rechtfertigt. Sie haben 6,4 gesagt und die damals zu erwartende Wirksamkeit gehabt. 2011 hat sie 8,4 gesagt. Wir haben eine Wirksamkeit, die den 12 Injektionen von Ranibizumab entspricht, und wir haben ein Schadenrisiko, das zwischen dem liegt, was Lucentis bei der Zulassung im Jahr 2007 und im Jahr 2011 hatte. Das heißt, wenn man diese Parameter zusammensetzt, dann muss man im Verhältnis sagen, dass das Nutzen-Schaden-Risiko von Aflibercept besser als das von allen drei Anwendungsschemata von Ranibizumab ist.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Wieseler, dazu.

**Frau Dr. Wieseler:** Vielleicht abschließend dazu. Das ist die Argumentation, die Sie in Ihrem Dossier führen. Einfach von mir der Hinweis: Das sind alles Annahmen und Postulate. Sie haben keine Daten für diese Aussagen.

**Herr Lipinski (Bayer Vital):** Es liegt tatsächlich an dem Problem, dass wir zum Zeitpunkt der Zulassung diese Daten nicht vorlegen können. Wir hätten gerne auf Daten aus anderen Erhebungen zurückgegriffen, beispielsweise dass Augenärzte sagen, jede Injektion weniger ist für den Patienten ein Benefit, also eine Schadenreduktion. Wenn wir dazu Entsprechen-



des gefunden hätten oder Entsprechendes publiziert oder evaluiert worden wäre, dann hätten wir Ihnen das gerne vorgelegt. Es ist das Bestverfügbare. Das Gleiche gilt für unseren Vergleich gegen das zugelassene Anwendungsschema von Ranibizumab. Wir haben im Beratungsgespräch angefragt: Können wir uns eventuell gegen MARINA vergleichen, oder dürfen wir uns gegen CATT vergleichen? Denn da laufen wir in das Problem, dass es keine Evidenz zum zugelassenen Anwendungsschema von Lucentis gibt, nicht hinein. Jetzt kann man natürlich sagen: Bayer hätte diese Evidenz generieren müssen. – Wir haben dargestellt, dass wir aus guten Gründen gegen den internationalen Goldstandard getestet haben. Jetzt, denke ich, sollte sich auch der G-BA darüber Gedanken machen, ob Bayer es hätte tun können, es hätte tun müssen oder ob es tatsächlich zum jetzigen Zeitpunkt das Bestverfügbare ist, was uns vorliegt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Lipinski. – Frau Grell.

**Frau Dr. Grell:** Ich brauche für die Hypothesen Ihres Modells eine Hilfe. Sie haben hier postuliert, dass die Wirkstoffe für die Endophthalmitiden nicht entscheidend sind – was auch nicht belegt ist –, sondern ausschließlich die Injektionshäufigkeit; denn Sie argumentieren, dass auch die Scheininjektion dazu geführt hätte, dass man das in Ihren Studien nicht hätte nachweisen können.

(Herr Lipinski (Bayer Vital): Bezüglich der Endophthalmitiden gab die Scheininjektion keine Relevanz, weil wir da nicht ins Auge gegangen sind!)

Aber wenn ich so argumentiere: Ist es dann nicht eigentlich richtig, zu sagen, ich muss die Injektionshäufigkeit so gering wie möglich halten? Dann würden Sie doch eigentlich für ein bedarfsgesteuertes Ranibizumab-Schema argumentieren. Oder verstehe ich das jetzt einfach nicht richtig?

**Herr Dr. Bussfeld (Bayer Vital):** Ich denke, es ist eine ganz entscheidende und wichtige Frage, die Sie da stellen, wenn man sich grundsätzliche Gedanken zum Therapieprimat überhaupt macht. Was ist das Ziel meiner Therapie? Ist das Ziel meiner Therapie, die ich beginne, die auch entsprechende Auswirkungen auf den Patienten hat, was Organisation, was Belastung angeht, dass ich den Visus über eine lange Zeit stabil halte, sodass ich in den Genuss einer maximalen Wirkung komme und dafür in der Tat ein gewisses Nebenwirkungsrisiko, wie wir es auch dargelegt haben, in Kauf nehme, oder möchte ich grundsätzlich Abschlüsse auch bei dem langfristigen Ziel der Visusstabilität machen, um im Return die vermeintlich größere Sicherheit zu haben, ich produziere keine Endophthalmitis? Denn es ist, so wie wir darüber sprechen, eine reine Wahrscheinlichkeit. Eine Endophthalmitis ist in der Praxis in der Regel davon abhängig, wie häufig ich injiziere und wie sauber letztlich der Arzt arbeitet. – Vielen Dank.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Mühlbauer.

**Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ):** Ich kann mich sehr kurzfassen, weil ich das gleiche Argument wie Frau Wieseler hatte. Es ist ganz wichtig, dass dieser Vergleich auf einer Annahme beruht. Wir wissen nicht, wie es den Patienten in der VIEW-Studie ergangen wäre, wenn Lucentis tatsächlich gemäß der Zulassung und dem klinischen Gebrauch eingesetzt worden wäre. In diesem Zusammenhang möchte ich einfach scharf widersprechen. Es ist keines-

wegs der international anerkannte Goldstandard, den Patienten monatlich eine Injektion, egal mit welchem Medikament, zu verabreichen. Wenn Sie das auf einem internationalen ophthalmologischen Kongress behaupten würden, dann würden Sie vom Auditorium ausgelacht.

Es ist sicher richtig, dass nicht mit letzter Sicherheit durch klinisch gut belastbare Daten geklärt ist, was nun genau die richtige Frequenz ist. Eine überflüssige Anzahl an Injektionen wäre mit Sicherheit damit verbunden, wenn man einen monatlichen Rhythmus machen würde. Ich kann noch einmal darauf verweisen: Die tatsächlich randomisiert kontrollierten Studien, die durchgeführt wurden, Ranibizumab gegen Bevacizumab, zeigen genau diese erwarteten Daten. Genau genommen sind sie sogar noch ein bisschen darunter, sie bewegen sich so zwischen sechs und siebeneinhalb – ich rede vom ersten Jahr –, und sie zeigen den gleichen Visusgewinn. Die einzige Studie, die bei der Gesamtbetrachtung von CATT, IVAN und MANTA – das sind die österreichische, die englische und die amerikanische Studie – einen etwas größeren Gewinn an Visus andeutet, nicht signifikant, wohlgermerkt, ist die CATT-Studie. Sie hat aus unserer Sicht allerdings einen großen methodischen Fehler gehabt, sie war nämlich nur einfach verblindet, aber nicht so, wie Sie denken, wie man es normalerweise macht, dass der Patient verblindet ist, sondern sie war einfach verblindet, dass der Arzt verblindet war. Der Patient wusste, was er bekommt, weil er sein Medikament offen in der Apotheke geholt hat. Dementsprechend ist eine erhebliche Erwartungshaltung mit einer neueren oder teureren Therapie verbunden. So wird es auch in der internationalen ophthalmologischen Szene gesehen. Wir haben jetzt keine Ophthalmologen hier am Tisch sitzen. Aber das ist meine Wahrnehmung als Pharmakologe, der ich in dieser Frage sehr gut zu Hause bin. Es ist keineswegs der international anerkannte Goldstandard, eine monatliche Injektion von Bevacizumab oder Ranibizumab zu verabreichen. Das heißt, das, was die EMA in ihrer Zulassung damals verfügt hat, vielleicht mit neueren Daten und der Fachinfo 2011 nachkorrigiert hat, entspricht tatsächlich einer sorgfältigen Schau der Rohdaten in den Zulassungsstudien und wird jetzt durch kontrollierte klinische Prüfungen bestätigt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Mühlbauer. – Herr Hasanbasic.

**Herr Dr. Hasanbasic (Bayer Vital):** Vielen Dank. – Die Studien wie CATT und MANTA sind schon mehrfach genannt worden. Es ist wichtig, an dieser Stelle zu betonen, dass, wie auch Herr Lipinski im Eingangsstatement gesagt hat, alle Schemata, mit denen Lucentis in diesen Studien angewendet wurde, auch die morphologischen Aspekte beinhalten. Das ist up to date, das ist auch das, was die Fachgesellschaften empfehlen. Das ist allerdings nicht das Thema dieser Diskussion, weil wir hier formal einen Vergleich Label versus Label haben. Das bedeutet, in der CATT-Studie, der IVAN-Studie und der MANTA-Studie wurde Lucentis nicht nach dem europäischen Zulassungslabel, weder nach dem früheren noch dem aktuelleren, angewendet, sondern ausschließlich nach dem visusbasierten Label. Das heißt, nach diesen Studien kann man sagen, dass die Substanz eine entsprechende Wirkung hat, weniger Injektionen erfordert usw. Allerdings ist das nicht entsprechend dem Label. Wir haben heute den Vergleich zwischen Aflibercept nach Label und Ranibizumab nach Label. Da ist der Unterschied schon in der Weise zu sehen, wie wir das sowohl im Nutzendossier als auch in der Stellungnahme dargestellt haben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Mühlbauer, direkt dazu.

**Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ):** Ich kann es ganz kurz machen, insbesondere deshalb, weil ich kein Ophthalmologe und schon gar kein selber operierender Ophthalmologe bin. Sie tun in Ihrer Argumentation so – dem muss man scharf widersprechen; da erhebe ich jetzt ganz klar für die Ophthalmologie das Wort, ich hoffe, sie mag es mir nachsehen –, als würden die Augenärzte da draußen tatsächlich jeden Tag abwarten, bis die Patienten einen etwas schlechteren Visus haben. Dies muss man scharf zurückweisen. Die OCT-Untersuchung ist absoluter Standard. Sie ist selbstverständlich Bestandteil der Selektivverträge. Ich glaube, wenn ein Ophthalmologe hier wäre, würde er Ihnen scharf widersprechen. Man kann einfach nicht so tun, als würden die Patienten da draußen schlecht behandelt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Hasanbasic, direkt dazu.

**Herr Dr. Hasanbasic (Bayer Vital):** Ich meine, wir machen auch gar keine Behauptung, sondern wir haben hier eine formale Vorgabe bei der Beratung auferlegt bekommen, uns formal Label versus Label zu vergleichen, was wir auch getan haben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Richtig. Das war die Vorgabe des Gemeinsamen Bundesausschusses.

**Herr Dr. Hasanbasic (Bayer Vital):** Richtig. Wir sind nicht hier, um irgendetwas zu kritisieren; das hat Herr Lipinski auch in seinem Eingangsstatement gesagt. Diese Empfehlung und das, was die Ophthalmologen heutzutage machen, ist praktisch ein Kompromiss zwischen dem, was in den Zulassungsstudien untersucht wurde – das waren 12 Injektionen Lucentis –, und dem, was die EMA zugelassen hat. Das war nur visusbasiert, und das war nicht der richtige Weg. Deswegen haben die Fachgesellschaft und auch die Augenärzte draußen nach dem Motto „Morphologie vor Funktion“ den Weg gefunden, für den aus den Studien, die Sie erwähnt haben, ausreichend Evidenz vorliegt. Das begrüßen wir und sehen es genauso wie Sie. Aber das ist nicht das Thema, das wir heute haben. Wir haben die Auflage bekommen, uns formal Label versus Label zu vergleichen. Ich glaube, Sie können mir recht geben, wenn ich sage, dass das, was in diesen Studien untersucht wurde, nicht dem Label von Lucentis entspricht. – Vielen Dank.

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

**Herr Lack:** Es ist Zufall, dass ich gerade wieder drankomme. Der Kreis schließt sich. Ich möchte noch einmal mein Bedauern ausdrücken, dass Sie auch in der Zulassungsstudie nicht in-label verglichen haben, sondern mit dieser monatlichen Gabe. Das wollte ich jetzt hier aber eigentlich nicht sagen.

Ich wollte nachfragen. Es dreht sich jetzt alles um zugelassene Therapieschemata. Sie sind bereits seit über einem Jahr in den USA am Markt, das hatten Sie vorhin auch noch einmal bestätigt, in Europa nicht ganz so lange. Haben Sie denn bereits Erkenntnisse, wie Ihr neues Präparat in der Praxis angewandt wird? Wird das streng nach Zulassung in diesem starren Therapieschema angewandt, oder wird es auch OCT-basiert angewendet?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Zeitz, bitte.

**Herr Dr. Zeitz (Bayer Vital):** Die Aufnahme dieses Produktes in den USA ist, wie Sie wissen, sehr schnell gegangen, und es ist von den Behandlern sehr gut aufgenommen worden.

Ein ganz entscheidender Aspekt, der dazu geführt hat, dass Aflibercept sehr stark verwendet wird, ist eben die Tatsache, dass man hier ohne monatliche Visiten in der Praxis ein sehr gutes Sehschärfeergebnis erreichen kann. Von dem, was ich von den Kollegen aus den Vereinigten Staaten, aus Gesprächen mit Ophthalmologen weiß, wird dieser Vorteil sehr stark geschätzt, weil die Kliniken und Praxen ebenso wie hier unter der Last der monatlichen Visiten einfach zusammenbrechen. Den Patienten – für sie ist es wahrscheinlich noch viel wichtiger als für die Praxen selbst – geht es genauso. Es ist schlichtweg unmöglich, jeden Monat in der Praxis für eine Visite zu erscheinen und sich dort der Behandlung zu unterziehen. Insofern ist die Antwort auf Ihre Frage: Ja. Der Aspekt des verlängerten Visitenintervalls wird in den USA sehr stark genutzt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Lack.

**Herr Lack:** Eine Korrektur; meine Frage war nicht, ob das jetzt stark genutzt wird. Meine Frage war – zugestanden, es wird stark genutzt –, ob es so genutzt wird, wie es die Fachinformation vorsieht, also in diesem starren Schema, oder gibt es andere Erkenntnisse? Denn auch hier in Deutschland gibt es Ansätze, es anders zu empfehlen, eben auch OCT-basiert. Das war jetzt meine Frage. Wird es in den USA tatsächlich in-label eingesetzt?

**Herr Dr. Zeitz (Bayer Vital):** Die Fachinformation ist in der Form, wie sie hier vorliegt, in den USA nicht gültig, sondern Ranibizumab ist dort in einem monatlichen Schema mit der Option, das Intervall zu verlängern, zugelassen. Aflibercept ist dort in einem zweimonatlichen Schema vorgesehen. Das heißt, die Flexibilisierungskomponente ab dem zweiten Jahr, die wir in der Fachinformation haben, ist in den USA momentan nicht vorgesehen. Nach meiner Wahrnehmung entspricht der Use in den Vereinigten Staaten aber eher tatsächlich dem, was wir hier in der deutschen Fachinformation haben, nicht so sehr dem, was in den USA vorgesehen ist. Es sind auch sehr viele Patienten umgestellt, die sich schon lange in der Behandlung für ihre feuchte altersbedingte Makuladegeneration befinden. Hier wird von der Flexibilisierungsoption, also der Verlängerung des Therapieintervalls in der späteren Behandlungsphase, die die Fachinformation in Deutschland vorsieht, tatsächlich auch Gebrauch gemacht.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Lack, die Frage ist aus Ihrer Sicht nicht beantwortet, aber Sie sind gleichwohl zufrieden?

**Herr Lack:** Ja. Wenn ich Sie jetzt richtig wiederhole, sagten Sie, dass das nach Ihren Erkenntnissen in-label angewandt wird.

**Herr Dr. Zeitz (Bayer Vital):** Wenn Sie das deutsche Label zugrunde legen.

**Herr Lack:** Also dieses starre Schema, und nicht, dass man auch da versucht, auf Basis morphologischer Kriterien die zwei Monate gegebenenfalls noch einmal zu verlängern.

**Herr Dr. Zeitz (Bayer Vital):** Wenn ich direkt darauf antworten darf. Wir haben in der Fachinformation die Option, ab dem zweiten Therapiejahr das Behandlungsintervall basierend auf funktionellen und morphologischen Ergebnissen zu verlängern. Morphologische Ergebnisse schließt OCT, aber auch andere Verfahren ein. Wenn Sie fragen, ob wir in den USA von dieser Option, die allerdings in dem US-Label so gar nicht vorgesehen ist, Gebrauch gemacht haben, dann ist die Antwort auf Ihre Frage: Ja.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Herr Dintsios.

**Herr Dr. Dionsios (vfa):** Eine methodische Frage habe ich an Herrn Mühlbauer, der die Ergebnisse der CATT-Studie aufgrund der Tatsache angezweifelt hat, dass hier nur die Ärzte und nicht die Patienten verblindet waren. Das hat mich ein bisschen gewundert, denn hier geht es um Visusstabilität, um Visus. Da müsste ich direkt fragen, ob er glaubt, dass in Abhängigkeit von der Erwartungshaltung, also wenn der Patient weiß, was er einnimmt, eine Visusuntersuchung die Sehfähigkeit, wie er Zeilen und Buchstaben lesen kann, ändert? Liest er mit dieser Erwartungshaltung auf einmal mehr Buchstaben? Da war ich, muss ich sagen, ein bisschen verblüfft.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Mühlbauer, kann ich besser sehen, wenn ich vorher die Packungsbeilage gelesen habe?

**Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ):** Selbstverständlich, Herr Dintsios. Der Visus ist extrem tagesformabhängig. Sie können an einem Tag morgens und abends mehrere Buchstaben Unterschied finden. Das finden wir in unserer eigenen klinischen Studie, das finden wir in jeder Augenarztpraxis. Je nachdem, ob die Praxisassistentinnen – es sind in der Regel Orthoptistinnen, die diese Visusprüfung machen – den Patienten ein bisschen mehr oder weniger motivieren, bekommen Sie einen etwas anderen Visus. Das sind mehrere Buchstaben. „Herr Maier, jetzt schauen Sie doch ein bisschen genauer hin! Wo ist denn das Löchlein an dem Ring?“ Dementsprechend ist das tatsächlich tagesformabhängig. Selbstverständlich gibt es intraindividuelle Schwankungen. Es gibt keine mir bekannte klinische Untersuchung zur Quantifizierung dieses Erwartungshaltungseffekts. Aber wenn ich ein Patient bin und gerade für 1.400 Dollar – während der CATT-Zeit waren es sogar 1.700 Dollar – mein Medikament abgeholt habe, dann habe ich schon eine große Erwartungshaltung, dass ich jetzt wirklich etwas Tolles habe und in einer tollen Behandlungsgruppe bin. Also klare Antwort: Ja, die Erwartungshaltung kann den Visus beeinflussen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor, ich bin nur Jurist, aber ich weiß nicht, ob die Motivation durch diejenige, die den Sehtest durchführt, dann nicht für alle Studien gleichermaßen gelten müsste und man sagen müsste, es ist immer tagesformabhängig. Ob man hier einen Placeboeffekt unterstellen kann, weil man den Preis gelesen oder laut und vernehmlich gehört hat? Wir versuchen uns hier der Wissenschaft anzunähern. Eben wurde infrage gestellt, ob 8,4 gleich 7 ist oder nicht und ob man daraus abgeleitet Folgerungen ziehen kann, korrekte und kritische Durchführung vorausgesetzt. Vielleicht kann mir Frau Wieseler, die sich dazu gemeldet hat, helfen und mir sagen, ob es hier einen solchen Placeboeffekt durchgängig gibt.

**Frau Dr. Wieseler (IQWiG):** Ich möchte Herrn Mühlbauer unterstützen. Es gibt zum Beispiel eine Studie, in der gezeigt wurde, dass die Schmerzkontrolle mit einem teuren Medikament besser ist als mit einem preiswerteren, obwohl in beiden Gruppen das gleiche Medikament eingesetzt wurde. Das zeigt einfach nur, dass eine Erwartungshaltung, die sich aufgrund der Idee, ein teures Präparat sei auch ein gutes Präparat, ergibt, durchaus das Ergebnis auch eines klinischen Tests beeinflussen kann.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Das ist klar. Beim Schmerz kann ich dem als Jurist ohne Weiteres folgen. Man möge mir bitte den Unterschied erklären – ich möchte das nicht weiterfüh-

ren – zwischen einer Befindlichkeitsstörung, die mit subjektiven Komponenten versehen ist, das ist, glaube ich, beim Schmerz der Fall, und dem Faktum, dass da vorne ein Buchstabe ist, den ich dann lesen kann oder nicht lesen kann. Dass es diese Studien bei Schmerzen gibt und man da sogar mit Placebo hervorragende Erfolge erzielen kann, ist mir bekannt. Ich mache es jetzt wirklich banal. Wenn ich ein Bein ab habe oder wenn ich blind bin und mir dann jemand sagt: „Jetzt bekommst du ein teures Medikament, und dann kannst du einen 100-Meter-Lauf gewinnen“, und: „Dann kannst du wieder lesen“, dann trägt der Placeboeffekt sicherlich nicht so weit – um es despektierlich und zynisch mit dem Bein ab zu formulieren –, als es möglicherweise bei der Wahrnehmung von Schmerz oder anderen Dingen der Fall ist, denn das ist ein Stück weit objektivierbarer. – Herr Gehrig.

**Herr Dr. Gehrig:** Meine Wahrnehmung aus der Diskussion ist, dass in Bezug auf den Goldstandard des Therapieschemas sehr stark für eine bedarfsorientierte Anwendung, OCT-gesteuert, plädiert wird. Das entspricht weder der Zulassung für Lucentis noch der vorgesehenen Zulassung für Eylea. Aus Patientensicht schätzen wir die Empfehlungen der Fachgesellschaften, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft, diesbezüglich sehr hoch ein. Aber noch einmal die Feststellung: Das ist beides nicht das Label, das hier zur Debatte steht. Aus Patientensicht würden wir es sehr begrüßen, wenn Regelungen gefunden werden könnten, die die Versorgung der Patienten vor Ort draußen in den Arztpraxen ohne Sehverlust und zu einem vertretbaren Risiko gewährleisten.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Gehrig. – Herr Lipinski.

**Herr Lipinski (Bayer Vital):** Ich wollte zu zwei Aspekten, die Herr Mühlbauer angesprochen hat, kurz Stellung nehmen. Das eine betrifft den Goldstandard. Man muss auch in die entscheidenden Fachinformationen anderer Länder schauen. Die USA haben gerade im Januar in ihr Label zusätzliche Informationen aufgenommen, also monatlich spritzen. Man kann auch seltener spritzen, aber dann verliert man zwei bis drei Buchstaben, das steht schon so in der Fachinformation. Das Gleiche steht in der Fachinformation der Schweiz: monatlich spritzen, wenn es bei Patienten nicht geht, dann weniger. In Australien ist es genauso. Dies ist unabhängig von der Frage, ob bedarfsorientiert oder fix monatlich das Bessere ist.

Das Zweite und viel Entscheidendere ist: Herr Mühlbauer hat gesagt, es gibt Tagesschwankungen. Diese Tagesschwankungen können zwei bis drei Buchstaben sein. Die EMA hat in ihren Auswertungen des Visusverlaufs mit Ranibizumab eine Drei-Buchstaben-Grenze angenommen. Diese Drei-Buchstaben-Grenze ist quasi eine Grenze, die vom Patienten in den meisten Fällen gerade eben noch nicht wahrgenommen wird, weil das noch als Tagesschwankung wahrgenommen wird. Wenn wir dann tatsächlich darüber reden, dass der Patient am Anfang seiner Behandlung im Schnitt zehn Buchstaben gewinnt und dann mindestens vier bis fünf Buchstaben verloren haben muss, damit laut Zulassung eine Wiederbehandlung mit Ranibizumab erlaubt ist, das heißt, er hat fast die Hälfte seines Visus, den er gerade gewonnen hat, wieder verloren, dann darf wieder behandelt werden, weiß ich nicht, ob das tatsächlich im Sinne der Patienten ist. Mit unserem Anwendungsschema ist die Stabilität nicht infrage gestellt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Zeitz, bitte.

**Herr Dr. Zeitz (Bayer Vital):** Ich möchte zurückkommen auf die Diskussion, die wir vorhin bezüglich der Bewertung des Unterschiedes der Zahl der Injektionen hatten. Es wurden die Zahlen 7 und 8,4 genannt. Wir haben eine Diskussion, inwieweit dieser Unterschied relevant ist. Ich möchte auf einen Aspekt hinweisen, der mir in der Diskussion gefehlt hat, und das ist der Aspekt der Visiten beim Arzt. Das zugelassene Anwendungsschema für Ranibizumab, aber auch alle anderen hier angeklungenen bedarfsorientierten Schemata mit oder ohne OCT-Kontrolle – CATT, IVAN – sind Schemata, bei denen vorausgesetzt wird, dass der Patient einmal im Monat zur Kontrolle in die Praxis oder in die Klinik kommt, sich dort ausführlichen, aufwendigen Untersuchungen unterzieht, bei denen es einen gewissen Disput gab, ob sie erstattet werden oder nicht, aber zumindest nicht ganz geradlinig erstattet sind, und auf Grundlage dieser Untersuchung entschieden wird, ob der Patient eine Injektion braucht oder nicht. Die Studienlage ist tatsächlich so, dass, wenn man diese monatlichen Visiten streng und rigide durchhält, sich Visusergebnisse zeigen, die fast so gut sind wie die bei monatlicher Therapie. Wenn die monatliche Visite für den Patienten aber nicht durchhaltbar ist, dann kommt es zu Visusverlust. Das zeigen Anwendungsbeobachtungen, das zeigen aber auch kontrollierte Studiensettings. Sobald das Visitenintervall extendiert wird, kommt es zu Visusverlusten. Das VIEW-Programm war das erste Programm in dem AMD-Feld, das gezeigt hat, dass bei einem verlängerten Visitenintervall tatsächlich das gleiche Ergebnis erzielt werden kann wie mit monatlichen Visiten, und zwar ohne jeglichen Kompromiss.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Günther, bitte.

**Frau Günther:** Ich habe eine Frage zu Ihrem zugelassenen Anwendungsgebiet und einer möglichen Vorbehandlung von Patienten. In den VIEW-1- und VIEW-2-Studien war eine Vorbehandlung auch mit anderen VEGF-Hemmern explizit ausgeschlossen. Können Sie dazu vielleicht noch kurz Stellung nehmen?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Bussefeld.

**Herr Dr. Bussefeld (Bayer Vital):** Sie haben recht, in den VIEW-Studien waren vorbehandelte Patienten ausgeschlossen. Wir haben aber in den vorhergehenden Studien, in der CLEAR-IT – das ist die Phase II –, auch in der DA VINCI, vorbehandelte Patienten aufgenommen. Soweit wir die nachverfolgt haben, haben sich bei diesen vorbehandelten Patienten nach einer Aflibercept-Applikation im Rahmen dieser Studien keine Komplikationen ergeben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ist die Frage damit beantwortet, Frau Günther? – Dann Herr Rose, bitte.

**Herr Dr. Rose (Novartis):** Ich habe einige Punkte. Ich würde gerne auf Herrn Lipinski eingehen. Es gibt im Label von Lucentis keine formale Visusgrenze. Da steht „Visusverlust“, aber da steht nichts von Buchstaben.

Das Zweite. Ich möchte darauf hinweisen, dass es in den VIEW-Studien einen Unterschied im ersten und zweiten Jahr gibt. Im zweiten Jahr wurde praktisch nach Bedarf behandelt. Wenn man sich dort die mittleren Injektionsintervalle über alle vier Gruppen anschaut, dann sieht man, dass dort bei allen vier Gruppen 70 Tage steht. Hier sehen wir eine Äquivalenz über alle Behandlungsarme.

Das Dritte ist – da möchte ich auf Herrn Gehrig eingehen –: Die Stellungnahmen der Fachgesellschaften in Deutschland sind eindeutig. Auch unser Eindruck ist, dass sich das in der Behandlung der Ärzte, der Ophthalmologen, in Deutschland widerspiegelt. Die Stellungnahme sagt sehr deutlich, man injiziert so viel wie notwendig und so wenig wie möglich. Das ist im Grunde das, was angestrebt wird.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Rose. – Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Es ist ein bisschen spät. Ich wollte eigentlich auf Herrn Dintsios und Sie, Herr Hecken, eingehen. Nur ganz kurz. Ich habe das Gefühl, in der heutigen Diskussion werden Standards klinischer Studien in Frage gestellt. Zuerst hatten wir die Nebenwirkungserfassung, und jetzt ging es über die Endpunkte. Es tauchte die Frage auf: Braucht man überhaupt eine Verblindung? Es ist einfach nicht sinnvoll, anhand des Endpunkts zu diskutieren, ob dieser beeinflussbar ist. Man weiß, es gibt Einflüsse. Man diskutiert nicht: Ist eine Verblindung sinnvoll? Sie ist Standard, und das hat auch seinen Grund. Denn es gibt vielfältigste Einflüsse. In dem Moment, wo ich eine wirkliche Verblindung habe, eine doppelblinde Studie, die auch sauber konzipiert ist, kann ich das ausschließen. Sogar bei ganz harten Endpunkten wie dem Überleben würde man eine Verblindung fordern, weil sich die Erwartungshaltung beispielsweise des Arztes oder des Patienten auch darauf potenziell auswirkt. Man kann jemanden besser behandeln. Ich wollte es nur nicht so stehen lassen, denn es sind ganz grundsätzliche Fragen. Die Diskussion, inwiefern der Visus beeinflusst wird oder nicht, ist nicht notwendig. Er wird es natürlich.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Bethke, bitte.

**Herr Bethke:** Eine kurze Nachfrage. Wenn wir davon ausgehen, dass bedarfsorientiert studiengemäß durchgeführte Injektionen zu ähnlichen Ergebnissen führen können wie regelmäßige, sagen wir: monatliche Injektionen, ist aus der Sicht der Patienten natürlich die entscheidende Frage: Haben wir Ergebnisse, haben wir Studien, haben wir Annahmen dazu, die uns veranlassen, sagen zu können: „Ja, das kommt in der Praxis an“, oder: „Das ist in der Praxis nicht umsetzbar“? Das wäre meine Frage an die Beteiligten.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ich glaube, darüber streiten wir gerade. Der entscheidende Punkt ist, dass wir über die Belastbarkeit der hier vorgetragenen Vergleiche und abgeleiteten Parameter die Relevanz doppelt verblindeter Studien, die Frau Müller jetzt gerade noch einmal adressiert hat, diskutieren. Die weitere Frage ist, inwieweit wir uns im Bereich der Mutmaßungen bewegen. Wir haben keinen Retinologen hier, was bedauerlich ist. Herr Mühlbauer hat eben versucht, zu antizipieren, was von dieser Gruppe gesagt worden ist. – Herr Dintsios.

**Herr Dr. Dintsios (vfa):** Um es klarzustellen: Ich habe nicht die Wertigkeit von doppelt verblindeten randomisierten kontrollierten Studien in Frage gestellt. Ich habe mich nur auf das Verzerrungspotenzial in Abhängigkeit vom jeweiligen betrachteten Endpunkt bezogen. Wir wissen, dass sich bei PRO, bei Patient Reported Outcomes, die sich zum Beispiel auf die Lebensqualität beziehen, der Erwartungseffekt durchschlagen kann. Dazu gibt es Literatur. Frau Wieseler hat auf den Arzneimittelpreis bei Schmerzmitteln hingewiesen. Auch da gebe ich Ihnen recht. Dazu gibt es Literatur; im *BMJ* gab einen Leserbrief dazu. Aber ich habe mich auf einen Endpunkt bezogen, von dem ich glaube, dass das Verzerrungspotenzial auf-



grund der Definition des Endpunktes viel geringer ist. Ich habe damit nicht die Verblindung in Zweifel gezogen. Bitte missinterpretieren Sie mich nicht.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ich nehme das einfach so zur Kenntnis, weil es aus meiner Sicht auch gerecht war. Sie haben die Aussage gemacht: Was ist hier an Verzerrungspotenzial denkbar? Dass eine doppelt verblindete Studie immer besser ist, darüber brauchen wir uns nicht zu zanken. Wer das in Frage stellen würde, der würde die ganze Diskussion, die wir führen, sehr häufig in Frage stellen. – Herr Bussfeld, bitte.

**Herr Dr. Bussfeld (Bayer Vital):** Vielen Dank. – Ich wollte fragen, ob ich meine Meldung auch gleich als Schlussstatement formulieren darf.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Gerne. Das wäre gut, denn ich glaube, die Fragen sind erschöpfend beantwortet.

**Herr Dr. Bussfeld (Bayer Vital):** Ich wollte eine kurze Bemerkung vorwegschicken. Ich hatte Frau Günther gerade in Richtung Mehr-Safety-Aspekten geantwortet. Gibt es Daten zur Umstellung von vorbehandelten Patienten auf Aflibercept? Wichtig ist, an diesem Punkt noch einmal zu bemerken, dass mittlerweile eine zunehmende Anzahl von Studien, zum Teil kontrollierte Studien, zum Teil Case Studies oder Kohortenstudien, zeigen, dass bei Patienten – vorwiegend bei in den USA durchgeführten Studien –, die vorher frustriert behandelt wurden, sowohl mit Ranibizumab als auch mit Bevacizumab, Umstellungen auf Aflibercept deutlich signifikante sowohl morphologische als auch funktionelle Verbesserungen zeigen. Zurzeit sind das Case Studies und Kohortenstudien. Wir gehen aber davon aus, dass in Zukunft noch weitere belastbare Studien publiziert werden.

Sehr geehrter Herr Hecken, sehr geehrte Ausschussmitglieder, wir möchten Ihnen danken, dass wir hier anwesend sein und Ihre Fragen zu Aflibercept beantworten durften, genauso, dass wir an der spannenden Diskussion um das Umfeld der Therapie teilnehmen durften. Ich denke, wir haben viele wichtige Aspekte gestreift und zum Teil sehr tief diskutiert.

Unsere Kernaussagen möchte ich abschließend noch einmal formulieren. Sie lauten, dass wir hoffen, dass wir Sie überzeugt haben, dass Aflibercept in Deutschland die einzige Substanz ist, die einen Studienbeleg für ihr zugelassenes Schema hat, und dass das therapeutische Ziel, das eine Visusstabilität erlaubt, nur mit dieser Substanz und mit dem zugelassenen Schema erreicht werden kann. Das wird im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit einer geringeren Anzahl von Injektionen und weniger Arztbesuchen erreicht und kann dadurch Entlastung für Patienten und auch für die behandelnden Ärzte erreichen. Wir hoffen, dass das in dieser Verhandlung herübergekommen ist, und hoffen, dass wir Ihnen die Augen für den Zusatznutzen von Aflibercept geöffnet haben. – Vielen Dank.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. Ich gehe davon aus, dass das „Augen geöffnet haben“ floskelhaft verwendet wurde und ohne tieferen Hintergrund auf die Sehfähigkeit einzelner Beteiligter in den Raum gestellt wurde.

Herzlichen Dank für die aus unserer Sicht spannende Diskussion, die durchaus hinten auf der Bank recht kontrovers war, eine Erfahrung, die zeigt, dass Dinge immer unterschiedlich betrachtet werden können. Wir werden die heutige Diskussion selbstverständlich sehr intensiv auswerten und in unsere Entscheidungsfindung einfließen lassen.

Danke, dass Sie da waren, und einen guten Heimweg!

Schluss der Anhörung: 13.30 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Abteilung Fachberatung Medizin

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Be-  
stimmung der zweckmäßigen Vergleichsthera-  
pie nach §35a SGB V**

**Vorgang: B-039 (Aflibercept)**

Auftrag von: Abteilung Arzneimittel

bearbeitet von: Fachberatung Medizin

Datum: 19.01.2012

*Indikation für die Recherche:* neovaskuläre (exsudative, „feuchte“) altersbedingte Makuladegeneration  
*Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:* Pegaptanib, Ranibizumab, photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin, Laser-Photokoagulation.

*Systematische Recherche:*

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „neovaskuläre altersbedingte Makuladegeneration“ durchgeführt (Recherche am 09.01.2012 abgeschlossen). Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), Medline (PubMed), AWMF, GIN, NGC, TRIP.

Die Recherche ergab 154 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Es wurden 16 Quellen in die synoptische Evidenz-Übersicht eingeschlossen. Durch eine ergänzende Handsuche wurde ein Dokument des NICE mit Hinweisen auf potentielle Komparatoren von Aflibercept identifiziert und eingeschlossen (NICE 2011. Health Technology Appraisal. Aflibercept solution for injection for the treatment of wet age-related macular degeneration. Draft scope (Pre-referral)).

<b>Cochrane Reviews</b>	
<p><b>Vedula</b>            Antiangiogenic therapy with <u>anti-vascular endothelial growth factor</u> modalities for neovascular age-related macular degeneration.             Cochrane Database of Systematic Reviews <b>2008</b>, Issue 2. Art. No.: CD005139</p>	<p>Systematischer Review mit 5 eingeschlossenen RCTs (2 zu Pegaptanib vs. Sham (EOP1003 und EOP 1004), 1 zu Ranubizumab vs. Sham (MARINA), 1 zu Ranibizumab/Verteporfin PDT Sham vs. Verteporfin PDT/Ranibizumab Sham (ANCHOR), 1 zu Ranibizumab plus Verteporfin PDT vs. Verteporfin PDT (FOCUS)).</p> <p><u>Pegaptanib</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Statistisch sign. Vorteil für Pegaptanib vs. Sham beim Verlust von mehr als 15 Buchstaben nach 1 Jahr mit (gepoolt) RR 0,71 (KI 95%: 0,61-0,84).</li> <li>• Nur sehr wenige Fälle bei Pegaptanib vs. Sham mit Visusverbesserung um mehr als 15 Buchstaben (keine aussagefähige Auswertung möglich).</li> <li>• Statistisch sign. Vorteil für Pegaptanib vs. Sham beim Risiko der Erblindung nach 1 Jahr mit (gepoolt) RR 0,69 (KI 95%: 0,59-0,82)</li> </ul> <p><u>Ranibizumab</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Statistisch sign. Vorteil für Ranibizumab vs. Sham beim Verlust von mehr als 15 Buchstaben nach 1 Jahr mit RR 0,14 (KI 95%: 0,10-0,22)</li> <li>• Statistisch sign. Vorteil für Ranibizumab vs. Verteporfin PDT beim Verlust von mehr als 15 Buchstaben nach 1 Jahr mit RR 0,13 (KI 95%: 0,07-0,23)</li> <li>• Statistisch sign. Vorteil für Ranibizumab+Verteporfin PDT vs. Verteporfin PDT beim Verlust von mehr als 15</li> </ul>

	<p>Buchstaben nach 1 Jahr mit RR 0,30 (KI 95%: 0,15-0,60)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Statistisch sign. Vorteil für Ranibizumab vs. Sham bei der Visusverbesserung von mehr als 15 Buchstaben nach 1 Jahr mit (gepoolt) RR 5,81 (KI 95%: 3,29-10,26) bzw. RR 6,79 (KI 95% 3,41-13,54) für Ranibizumab vs. Verteporfin PDT, sowie RR 4,44 (KI 95%: 1,40-14,08) für Ranibizumab+Verteporfin PDT vs. Verteporfin PDT.</li> <li>• Statistisch sign. Vorteil für Ranibizumab vs. Sham beim Risiko der Erblindung nach 1 Jahr mit RR 0,28 (KI 95%: 0,21-0,37) bzw. RR 0,32 (KI 95%: 0,24-0,42) für Ranibizumab vs. Verteporfin PDT sowie RR 0,64 (KI 95%: 0,42-0,96) für Ranibizumab+Verteporfin PDT vs. Verteporfin PDT.</li> <li>• Schlussfolgerung der Autoren: Pegaptanib und Ranibizumab verringern das Risiko des Visusverlusts bei Patienten mit einer neovaskulären AMD. Ranibizumab bewirkt in vielen Fällen eine Zunahme des Visusverlusts. Lebensqualität und Kosten sind wichtig hinsichtlich der Therapieentscheidung.</li> </ul>
<p><b>Wormald</b></p> <p><u>Photodynamic therapy</u> for neovascular age-related macular degeneration.</p> <p>Cochrane Database of Systematic Reviews <b>2007</b>, Issue 3. Art. No.: CD002030</p>	<p>Systematischer Review mit 4 eingeschlossenen RCTs zu Verteporfin PDT vs. PDT mit 5% Dextroselösung.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Statistisch sign. Vorteil für Verum-Arm beim Verlust von mehr als 3 Visus-Zeilen nach 24 Monaten mit RR 0,80 (KI 95%: 0,73-0,88) bzw. beim Verlust von mehr als 6 Visus-Zeilen nach 24 Monaten mit RR 0,66 (KI 95%: 0,56-0,83).</li> <li>• Schlussfolgerung der Autoren: Photodynamische Therapie ist effektiv bei Menschen mit choroidaler Neovaskularisation zur Prävention des klinisch signifikanten Visusverlusts. Es besteht keine Evidenz bzgl. der Lebensqualität.</li> </ul>
<p><b>Virgili</b></p> <p><u>Laser photocoagulation</u> for neovascular age-related macular degeneration.</p> <p>Cochrane Database of Systematic Reviews <b>2007</b>, Issue 3. Art. No.: CD004763</p>	<p>Systematischer Review mit 15 eingeschlossenen RCTs.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schlussfolgerung der Autoren: In der mittel- bis langfristigen Betrachtung verlangsamt die Laser-Photokoagulation die Progression des Visusverlusts. Die Laser-Photokoagulation ist jedoch mit einer Risikozunahme für Visusverlust unmittelbar nach der Behandlung. Diese Periode kann für Patienten mit subfovealer AMD länger sein. Durch die Vorteile moderner pharmakologischer Therapien, ist die Laser-Photokoagulation der subfovealen choroidalen Neovaskularisation nicht empfehlenswert.</li> </ul>
<b>Systematische Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichte</b>	
<p><b>Arnold</b></p> <p>Age related macular degenera-</p>	<p>Systematischer Review zur Behandlung der AMD. (Anmerkung FBMed: Recherchezeitraum bis März 2006). Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Photodynamische Therapie mit Verteporfin reduziert das Risiko eines moderaten bis schweren Visusverlusts</li> </ul>

<p>tion. Clin Evid (Online) <b>2007</b></p>	<p>und der Erblindung bei Patienten mit einem initialen Visus von über 20/100 oder 20/200 im Vergleich zum Placebo. Die PDT mit Verteporfin scheint weniger wirksam zu sein im Vergleich zur Behandlung mit Ranibizumab. PDT ist assoziiert mit einem anfänglichen Visusverlust und photosensitiven Reaktionen bei einem kleinen Populationsanteil. (niedrige Evidenzqualität)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die thermale Laser-Photokoagulation kann schweren Visusverlust bei Patienten mit exsudativer AMD nach 2-5 Jahren im Vergleich zu keiner Behandlung reduzieren (hohe Evidenzqualität). Die Therapie ist häufig assoziiert mit einer sofortigen und permanenten Reduktion des Visus, wenn die Läsionen die zentrale Stelle der Makula betreffen, dennoch bleibt sie eine erprobte wirksame Behandlung der extrafovealen CNV. Etwa die Hälfte der Menschen rezidiert innerhalb von 3 Jahren nach Behandlung.</li> <li>• Es ist unklar, ob die Laser-Behandlung der Drusen eine Progression der Erkrankung verhindert. Die Behandlung könnte auch einen Anstieg der kurzfristigen Raten der CNV bewirken. (niedrige Evidenzqualität)</li> <li>• Antiangiogenese-bezogene Behandlung mit VEGF-Inhibitoren: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pegaptanib könnte das Risiko eines moderaten Visusverlusts im Vergleich zur Sham-Behandlung nach 54 Wochen bei Patienten mit einer subfovealen CNV und AMD reduzieren (niedrige Evidenzqualität)</li> <li>- Ranibizumab reduziert das Risiko eines moderaten Visusverlusts im Vergleich zur Sham-Behandlung mit einer subfovealen klassischen oder okkulten CNV und AMD.</li> <li>- Ranibizumab reduziert das Risiko eines moderaten Visusverlusts im Vergleich zur PDT mit Verteporfin. (moderate Evidenzqualität)</li> <li>- Ranibizumab verbessert den Visus im Vergleich zur Sham-Behandlung nach 12-24 Monaten.</li> <li>- Ranibizumab verbessert den Visus im Vergleich zur PDT mit Verteporfin nach 12 Monaten. (moderate Evidenzqualität)</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Brown</b> Management of neovascular age-related macular degeneration: systematic drug class review and economic evaluation. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (<b>CADTH</b>) <b>2008</b>; -63.</p>	<p>HTA-Bericht zum Management der neovaskulären AMD. Zusammenfassung der wesentlichen Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ranibizumab zeigt statistisch signifikante Verbesserungen des Visus (Verlust von mind. 15 Buchstaben oder Verbesserung um mind. 15 Buchstaben) im Vergleich zur PDT mit Verteporfin.</li> <li>• Ranibizumab zeigt statistisch signifikante durchschnittliche Verbesserungen des Visus (etwa 4,9 bis 11,3 Buchstaben) im Vergleich zur PDT mit Verteporfin (Verlust von etwa 8,2 bis 9,5 Buchstaben) nach 12 Monaten. Andere Visus-bezogenen Zielgrößen favorisieren ebenso Ranibizumab vs. PDT.</li> </ul> <p>Aus der Zusammenfassung: Zwischen PDT mit Verteporfin, Pegaptanib und Ranibizumab, zeigt nur Ranibizumab einen Umkehr des degenerativen Prozesses der CNV.</p>
<p><b>Colquitt</b></p>	<p>HTA-Bericht zu Ranibizumab und Pegaptanib (Anmerkung FBMed: Recherchezeitraum bis September 2006).</p>

<p><u>Ranibizumab</u> and <u>pegaptanib</u> for the treatment of age-related macular degeneration: a systematic review and economic evaluation</p> <p>Health Technology Assessment <b>2008</b>; Vol. 12: No. 16</p>	<p>Zu Pegaptanib berücksichtigt: VISION-Studie. Zu Ranibizumab berücksichtigt: MARINA, ANCHOR, FOCUS und PIER. Zusammenfassung der wesentlichen Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pegaptanib und Ranibizumab zeigen jeweils stat. sign. Vorteil vs. Sham bei Risiko eines Verlusts von mehr als 15 Buchstaben nach 12 Monaten. Ranibizumab zeigt zudem einen stat. sign. Vorteil vs. PDT mit Verteporfin.</li> <li>• Der Anteil an Patienten mit einer Visusverbesserung war stat. sign. höher bei Pegaptanib (0,3 mg, 1 mg jedoch nicht 3 mg) vs. Sham sowie bei allen Ranibizumab-Gruppen vs. Sham oder PDT mit Verteporfin. Eine stat. sign. Vorteil bzgl. Der Wahrscheinlichkeit für eine Visusverbesserung wurde auch für Ranibizumab+PDT vs. PDT festgestellt.</li> </ul>
<p><b>Cruess</b></p> <p><u>Photodynamic therapy</u> with verteporfin in age-related macular degeneration: a systematic review of efficacy, safety, treatment modifications and pharmacoeconomic properties.</p> <p>Acta Ophthalmol <b>2009</b>; 87 (2): 118-32.</p>	<p>Systematischer Review ohne Meta-Analyse zur PDT mit Verteporfin.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pivotal RCTs unterstützen den Einsatz von PDT in der AMD-Behandlung bei Läsionen, die angiographisch gut definiert werden können (was eine klassische Komponente voraussetzt).</li> <li>• Die VIO-Studie legt nahe, dass okkulte Läsionen ohne klassische Komponente eher unwahrscheinlich von der PDT profitieren.</li> <li>• Die Relevanz der PDT für die minimal klassischen Patienten bleibt bestehen.</li> </ul>
<p><b>Escassi</b></p> <p>Efficacy and safety of new therapies for age-related macular degeneration.</p> <p><b>Andalusian Agency for Health Technology Assessment (AETSA) 2007</b>; -52.</p>	<p>Systematischer Review mit 4 eingeschlossenen RCTs (je 2 zu Ranibizumab und Pegaptanib).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schlussfolgerung der Autoren: Die Behandlung mit Ranibizumab zeigte die besten Ergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit basierend auf der Evidenz mittlerer Qualität. Die Evidenz zu Bevacizumab ist limitiert (keine publizierten Studien, vergleichbare Ergebnisse aus Beobachtungsstudien, (...)). Die Behandlung mit Pegaptanib zeigte bessere Ergebnisse als Placebo. Hinsichtlich des schweren Visusverlusts war die Wirksamkeit weniger ausgeprägt im Vergleich zu Ranibizumab (indirekter Vergleich).</li> </ul>
<p><b>Fadda</b></p> <p>Treatments for macular degeneration: summarising evidence using network meta-analysis.</p> <p>Br J Ophthalmol <b>2011</b>; 95 (10): 1476-7.</p>	<p>Netzwerk-Meta-Analyse zum indirekten Vergleich zwischen Pegaptanib, Ranibizumab, Bevacizumab, Verteporfin und Placebo (methodische Beschreibung ist unzureichend) zu dem gemeinsamen Endpunkt „Verlust von mehr als 15 Buchstaben nach 1 Jahr“.</p> <p>Wesentliche Vergleiche:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorteil für Ranibizumab vs. Pegaptanib (RR 0,83, KI 95%: 0,70-0,98)</li> <li>• Vorteil für Ranibizumab vs. Verteporfin (RR 0,70, KI 95%: 0,62-0,77)</li> </ul>

<p><b>Ip</b>  <u>Anti-vascular endothelial growth factor pharmacotherapy for age-related macular degeneration: a report by the American Academy of Ophthalmology.</u>  Ophthalmology <b>2008</b>; 115 (10): 1837-46.</p>	<p>Systematischer Review zur Anti-VEGF-Behandlung der AMD. Folgende pivotale Studien berücksichtigt: MARINA, ANCHOR, PIER, VISION. Schlussfolgerung der Autoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• der Review der verfügbaren Daten zeigt, dass eine intravitreale Anti-VEGF-Therapie eine sichere und wirksame Behandlung für bis zu 2 Jahren darstellt. Die Level I Evidenz unterstützt diese Schlussfolgerung für Pegaptanib und Ranibizumab.</li> <li>• Die Daten deuten darauf hin, dass die Visus-bezogene Wirksamkeit bei Ranibizumab höher als bei Pegaptanib ist. Zu den Unterschieden in der Sicherheit liegt keine ausreichende Evidenz vor. Im Ergebnis stellt Pegaptanib keine breit verbreitete Therapie der AMD dar.</li> <li>• Es liegt keine Level I Evidenz für Bevacizumab vor.</li> </ul>
<p><b>Mitchell</b>  A systematic review of the efficacy and safety outcomes of <u>anti-VEGF agents</u> used for treating neovascular age-related macular degeneration: comparison of <u>ranibizumab and bevacizumab</u>.  Curr Med Res Opin <b>2011</b>; 27 (7): 1465-75.</p>	<p>Systematischer Review zur Behandlung der AMD mit Ranibizumab und Bevacizumab. 8 Studien der Evidenzklasse I zu Ranibizumab und 1 Studie der Evidenzklasse I zu Bevacizumab eingeschlossen. Level II Evidenz Studien: 5 zu Ranibizumab und 6 zu Bevacizumab).</p> <p>Schlussfolgerung der Autoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Umfangreiche Level I und II Evidenz zeigt die Wirksamkeit und Sicherheit von Ranibizumab und unterstützt die Therapie als den aktuellen Goldstand in der Behandlung der feuchten AMD. Die Daten deuten auch auf die Wirksamkeit von Bevacizumab hin. Im Vergleich zu Ranibizumab sind die sicherheitsbezogenen Daten zu Bevacizumab unvollständig und nicht robust.</li> </ul>
<p><b>NICE</b>  <u>Ranibizumab and pegaptanib for the treatment of age-related macular degeneration.</u>  NICE technology appraisal guidance 155  <b>2008</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ranibizumab wird zur Anwendung empfohlen (Beschreibung der Voraussetzungen + Kostenübernahme des Herstellers nach der 14 Injektion).</li> <li>• Pegaptanib wird nicht zur Anwendung empfohlen.</li> <li>• Das Committee schlussfolgert auf Basis der verfügbaren RCT-Evidenz, ranibizumab is more clinically effective than pegaptanib in improving visual acuity.</li> </ul>
<p><b>Takeda</b>  <u>Pegaptanib and ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: a systematic</u></p>	<p>Systematischer Review zu Ranibizumab und Pegaptanib mit pivotalen Studien: MARINA, ANCHOR, FOCUS und VISION. (Anmerkung FBMed: Recherchezeitraum bis September 2006).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ranibizumab und Pegaptanib können die Progression der AMD verlangsamen oder aufhalten.</li> <li>• Die Ergebnisse der RCTs zu Ranibizumab zeigen tendenziell einen größeren Effekt beim Visus als die Studie zu Pegaptanib.</li> </ul>



review. Br J Ophthalmol <b>2007</b> ; 91 (9): 1177-82.	
<b>van der Reis</b> A systematic review of the <u>adverse events</u> of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections. Retina <b>2011</b> ; 31 (8): 1449-69.	Systematischer Review zu unerwünschten Ereignissen der Anti-VEGF Therapien der AMD.  <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Inzidenz von schwerwiegenden okulären und nicht-okulären unerwünschten Ereignissen lag bei etwa 1 pro 100 Injektionen für Bevacizumab, Ranibizumab und Pegaptanib. Die meisten milden unerwünschten Ereignisse lagen unter 5 pro 100 Injektionen.</li> <li>• Schlussfolgerung der Autoren: Die berichteten Raten zu schwerwiegenden unerwünschten Nebenwirkungen waren niedrig. Die Evidenz ist nicht ausreichend, um Differenzen zwischen den jeweiligen Therapien festzustellen.</li> </ul>

RCTs	
	keine eingeschlossen

Leitlinien	
<b>American Academy of Ophthalmology (AAO).</b> Age-related macular degeneration. San Francisco (CA): AAO, <b>2008</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unter den aufgelisteten Therapieoptionen sind: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ranibizumab (GoR A, LoE I) bei subfovealer CNV</li> <li>- Bavacizumab (GoR A, LoE I) bei subfovealer CNV</li> <li>- Pegaptanib (GoR A, LoE I) bei subfovealer CNV (neu oder Rezidiv, bei vorwiegend klassischen Läsionen; minimal klassisch oder okkult ohne klassische Läsionen (...)) beim Verlust von 15 Buchstaben in den letzten 12 Monaten)</li> <li>- PDT mit Verteprofin (GoR A, LoE I) bei subfovealer CNV mit klassischer Komponente von über 50% (...)</li> <li>- Laser-Photokoagulation (GoR A, LoE I) bei extrafovealer klassischer CNV</li> </ul> </li> </ul>
<b>Oliva / Catalan Agency for Health Information, Assessment and Quality (CAHIAQ)</b> Degeneración macular asociada a la edad: estrategias	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ranibizumab ist wirksam und sicher im Vergleich zum Placebo zur Prävention des Visusverlusts bei einer Behandlung von bis zu 2 Jahren (GoR A) und im Vergleich zur photodynamischen Therapie bei einer Behandlung bis zu einem Jahr (GoR B).</li> <li>• Auch Pegaptanib könnte im Vergleich zu Placebo wirksam und sicher bei einer Behandlung bis zu einem Jahr sein (GoR B).</li> <li>• Photodynamische Therapie ist wirksam und sicher im Vergleich zum Placebo bei Patienten mit einer vor-</li> </ul>

actuales en el tratamiento. <b>2007</b>	wiegend klassischen neovaskulären AMD bei einer Behandlung von bis zu 2 Jahren.
--	---

CNV: choroidale Neovaskularisation

<b>Institutionelle Hinweise zu Komparatoren von Aflibercept</b>	
<b>NICE</b> Health Technology Appraisal Aflibercept solution for injection for the treatment of wet age- related macular degeneration, Draft scope (Pre-referral) <b>2011</b>	Genannte Komparatoren von Aflibercept: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ranibizumab</li> <li>• Bevacizumab</li> <li>• Best supportive care</li> </ul>