



**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

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

**Aflibercept (neues Anwendungsgebiet)**

Vom 19. Mai 2016

**Inhalt**

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss</b> .....	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage .....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3. Bürokratiekosten .....	9
4. Verfahrensablauf .....	9
5. Beschluss .....	11
6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	14
<b>B. Bewertungsverfahren</b> .....	<b>17</b>
1. Bewertungsgrundlagen .....	17
2. Bewertungsentscheidung .....	17
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	17
2.2 Nutzenbewertung .....	17
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	17
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen .....	17
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	17
2.2.4 Therapiekosten .....	17
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b> .....	<b>18</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	19
2. Ablauf der mündlichen Anhörung .....	24
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	25

4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung.....	25
4.1	Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	25
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	27
5.1	Stellungnahme der Bayer Vital GmbH.....	27
5.2	Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands e.V. ....	36
5.3	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....	45
5.4	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. ....	53
<b>D.</b>	<b>Anlagen.....</b>	<b>57</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	57
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	67

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

### **1. Rechtsgrundlage**

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

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

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

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

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

Der Wirkstoff Aflibercept wurde am 15. Dezember 2012 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 28. Oktober 2015 hat Aflibercept die Zulassung für ein weiteres neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 24. November 2015, d.h. innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5, § 8 Nr. 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Aflibercept mit dem neuen Anwendungsgebiet „Eylea® wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen choroidalen Neovaskularisation (mCNV)“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. März 2016 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und

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

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

### Zugelassenes Anwendungsgebiet von Aflibercept(Eylea<sup>®</sup>) gemäß Fachinformation:

Eylea<sup>®</sup> wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen choroidalen Neovaskularisation (mCNV).

### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Aflibercept zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen choroidalen Neovaskularisation (myope CNV) ist Ranibizumab.

### 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.

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

zu 1. Neben Aflibercept sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

Ranibizumab, Verteporfin

- zu 2. Für die Behandlung der vorliegenden Indikation kommt keine nicht-medikamentöse Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.
- zu 3. „11. Photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin bei subfovealer choroidaler Neovaskularisation (CNV) aufgrund pathologischer Myopie mit bestkorrigiertem Visus von mindestens 0,2 bei der ersten Indikationsstellung und einer Läsionsgröße von max. 5400 µm“: Beschluss vom 7. November 2007 über eine Änderung in Anlage 1 der Richtlinie „Methoden vertragsärztliche Versorgung“
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.

Für Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen choroidalen Neovaskularisation (myope CNV) stehen nach Zulassungsstatus zwei Therapieoptionen zur Verfügung: Ranibizumab für alle erwachsenen Patienten im Anwendungsgebiet und PDT mit Verteporfin für Patienten im Anwendungsgebiet subfoveale mCNV mit der Einschränkung im Anwendungsgebiet (vgl. oben)

Auf Grundlage der Evidenz ist festzustellen, dass eine anti-VEGF-Therapie mit Ranibizumab (intravitreale Injektion) bei einer aktiven CNV mit pathologischer Myopie als Therapie erster Wahl anzusehen ist. Systematische Übersichtsarbeiten zeigen für Ranibizumab gegenüber der PDT einen deutlichen Vorteil in der Therapie der mCNV. Ranibizumab wird demzufolge im vorliegenden Anwendungsgebiet als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.

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:

Für Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen choroidalen Neovaskularisation (myope CNV) ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

#### Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat keine Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Ranibizumab) vorgelegt. Dies ist dadurch begründet, dass in keiner Studie die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA umgesetzt wurde.

Weiterhin wurde keine Studie für einen möglichen indirekten Vergleich vom pharmazeutischen Unternehmer identifiziert.

Bei der Zulassungsstudie von Aflibercept (zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen CNV) MYRROR handelte es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde klinische Phase III-Studie. Zielpopulation der Studie waren erwachsene Patienten (≥18 Jahre) mit einer choroidalen Neovaskularisation (CNV) aufgrund einer pathologischen Myopie (PM). Der Verumarm erhielt zu Beginn der Studie eine einmalige, intravitreale Aflibercept-Injektion und bei Bedarf monatliche Folgeinjektionen, während der Kontrollarm intravitreale Scheininjektionen erhielt. Als primärer Endpunkt wurde die Verbes-

serung der Sehschärfe mit bestmöglicher Korrektur über einen Zeitraum von 24 Wochen untersucht.

Diese Studie wird vom pharmazeutischen Unternehmer zwar nicht zur Herleitung eines Zusatznutzens herangezogen, jedoch im Dossier eingeschlossen und dargestellt, da diese Studie der Zulassung im Anwendungsgebiet zugrunde liegt. Die MYRROR-Studie kann vom G-BA nicht berücksichtigt werden, weil „Scheininjektionen“ nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellen.

Fazit:

Auf Basis der Angaben im Dossier, der Nutzenbewertung des IQWiG und der Stellungnahmen zur Nutzenbewertung stellt der G-BA fest, dass ein 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.

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers sind insgesamt mit Unsicherheiten behaftet. Aflibercept wird im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Regel in einem frühen Stadium der myopen CNV zur Behandlung eingesetzt, noch bevor es zu dauerhaften Vernarbungen kommt. Daher würde die Inzidenz in diesem Anwendungsgebiet eine bessere Näherung der für die Behandlungen infrage kommenden Patientengruppen darstellen. Zur Inzidenz liegen keine publizierten Daten vor. Bei den Angaben zur Prävalenz ist aus oben genannten Gründen von einer Überschätzung auszugehen. Dennoch wird dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers zur Berechnung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen gefolgt.

## 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Eylea® (Wirkstoff: Aflibercept) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 13. April 2016):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002392/WC500135815.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002392/WC500135815.pdf)

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

Die applizierenden Ärzte haben die entsprechend des EPAR geforderten und vom pharmazeutischen Unternehmer zur Verfügung zu stellenden Informationen zu berücksichtigen (Link siehe oben S. 65ff).

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Steuer (Stand: 15. April 2016).

Behandlungsdauer:

Laut Fachinformation (Eylea®) ist Aflibercept zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen CNV als einmalige Injektion anzuwenden. Wenn der funktionelle und/oder morphologische Befund darauf hinweist, dass die Erkrankung weiterhin besteht, können weitere Injektionen erfolgen. Der Abstand zwischen zwei Injektionen sollte nicht kürzer als ein Monat sein. Rechnerisch werden als Behandlungsdauer bis zu 12 Injektionen pro Jahr angesetzt, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Aflibercept Erstes Jahr	i.d.R. als Einmalinjektion; Wenn der funktionelle und/oder morphologische Befund darauf hinweist, dass die Erkrankung weiterhin besteht, können weitere Injektionen erfolgen bis zu max.12 pro Jahr	1-12	1	1-12
Aflibercept Folgejahre	Folgeinjektionen bei weiterhin bestehender Erkrankung bis max.12 pro Jahr	0 <sup>1</sup> -12	1	0-12
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Ranibizumab Erstes Jahr	i.d.R. 1-2 Injektionen im Abstand von mind. 4 Wochen; Einige Patienten können häufigere Behandlungen benötigen; bis max. 12 pro Jahr	1-12	1	1-12
Ranibizumab Folgejahre	Folgeinjektionen bis max. 12 pro Jahr	0 <sup>1</sup> -12	1	0-12

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (mg)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Packungen)
--------------------------	-----------------	------------------------	--

<sup>1</sup> Im Fall des 12-monatigen Fortbestehens eines stabilen Verlaufsbefundes aus dem vorangegangenen Behandlungsjahr fallen im Folgejahr keine weiteren Injektionen an.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (mg)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Packungen)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Aflibercept	2	4	Erstes Jahr 1-12 Folgejahre 0-12
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Ranibizumab	0,5	2,3	Erstes Jahr 1-12 Folgejahre 0-12

Kosten:

**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Aflibercept	1099,08 €	1037,07 € [1,77 € <sup>2</sup> ; 60,24 € <sup>3</sup> ]
Ranibizumab	1262,96 €	1191,87 € [1,77 € <sup>2</sup> ; 69,32 € <sup>3</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 15. April 2016

**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:** nicht quantifizierbar

<b>Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:</b> Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit <sup>4</sup>	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Aflibercept	Intravitreale Injektion und Kontrolluntersuchungen <sup>5</sup>	Nicht quantifizierbar <sup>6,7,8</sup>	Erstes Jahr: 1 - 12 Folgejahre: 0 - 12	Nicht quantifizierbar
Ranibizumab	Intravitreale Injektion und Kontrolluntersuchungen <sup>5</sup>	Nicht quantifizierbar <sup>6,7,8</sup>	Erstes Jahr: 1 - 12 Folgejahre: 0 - 12	Nicht quantifizierbar

<sup>2</sup> Rabatt nach § 130 SGB V.

<sup>3</sup> Rabatt nach § 130a SGB V.

<sup>4</sup> Gemäß einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM). Orientierungspunktwert des Jahres 2016: 10,4361Cent.

<sup>5</sup> Kontrolluntersuchungen werden durch den behandelnden Arzt / die behandelnde Ärztin festgelegt (vgl. Fachinformationen von Eylea®, Stand November 2015; Lucentis®, Stand September 2015)

<sup>6</sup> Für einen Teil der postoperativen Kontrollen liegen keine EBM-Ziffern vor (z.B. optische Kohärenz Tomographie (OCT)).

<sup>7</sup> Visuskontrollen sind in der Grundpauschale enthalten.

<sup>8</sup> EBM-Ziffern für die intravitreale Injektion: entweder GOP 31371 / 36371 (rechtes Auge) oder GOP 31372 / 36372 (linkes Auge) oder GOP 31373 / 36373 (beide Augen).



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. Für die intravitreale Injektion liegen Ziffern des einheitlichen Bewertungsmaßstabes EBM vor (entweder GOP 31371 / 36371 (rechtes Auge) oder GOP 31372 / 36372 (linkes Auge) oder GOP 31373 / 36373 (beide Augen)). Es bestehen jedoch zum Zeitpunkt des Beschlusses keine EBM-Ziffern für einen Teil der erforderlichen postoperativen Kontrollen (z.B. OCT), so dass die hierdurch entstehenden Kosten nicht quantifizierbar sind. Kontrolluntersuchungen, wie z.B. Visuskontrollen, Funduskopie, Fluoreszeinangiographie, Spectral Domain Optische Kohärenz-Tomographie (SD-OCT), sind bei allen Therapieoptionen unerlässlich. Dabei ergeben sich bezüglich der entstehenden Kosten keine Unterschiede zwischen den Therapiealternativen.

Aufgrund der individuellen Festlegung der Kontrollintervalle durch den behandelnden Arzt / die behandelnde Ärztin können bezüglich der entstehenden Kosten keine Unterschiede zwischen den Therapiealternativen angegeben werden.

### **3. Bürokratiekosten**

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

### **4. Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 25. März 2015 eingegangen am 26. März 2015 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. April 2015 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 13. Mai 2015 statt.

Für Aflibercept Eylea® wurde am 28. Oktober 2015 das neue Anwendungsgebiet „zur Behandlung der Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen choroidalen Neo-vaskularisation (myope CNV)“ zugelassen. Der pharmazeutische Unternehmer hat am 3. November 2015 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 24. November 2015 eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 24. November 2015 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 26. Februar 2016 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. März 2016 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. März 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 11. April 2016 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 10. Mai 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Mai 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	28. April 2015	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
Unterausschuss Arzneimittel	26. Januar 2016	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	5. April 2016	Information über eingegangene Stellung- nahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhö- rung
Unterausschuss Arzneimittel	11. April 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	19. April 2016 2. Mai 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellung- nahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. Mai 2016	Abschließende Beratung der Beschluss- vorlage
Plenum	19. Mai 2016	Beschlussfassung über die Änderung der An- lage XII AM-RL

Berlin, den 19. Mai 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **5. Beschluss**

### **des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Aflibercept**

**(neues Anwendungsgebiet)**

Vom 19. Mai 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Mai 2016 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 21. April 2016 (BAnz AT 01.06.2016 B2), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Aflibercept in dem Anwendungsgebiet „altersabhängige Makuladegeneration“ („Anwendungsgebiet der Erstzulassung“) gemäß dem Beschluss vom 6. Juni 2013, metastasiertes kolorektales Karzinom“ vom 15. August 2013, „Makulaödem infolge eines retinalen Zentralvenenverschlusses“ vom 20. März 2014, „Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems“ vom 5. März 2015 sowie den Angaben zur Nutzenbewertung von Aflibercept in dem Anwendungsgebiet „Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenastverschlusses“ vom 3. September 2015 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:**

## **Aflibercept**

Beschluss vom: 19. Mai 2016  
In Kraft getreten am: 19. Mai 2016  
BAnz AT 10.06.2016 B3

### **Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 28. Oktober 2015):**

Eylea<sup>®</sup> wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen choroidalen Neovaskularisation (myope CNV).

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

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Ranibizumab

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Wirkstoff (oder ggf. der zweckmäßigen Vergleichstherapie):**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

ca. 27 500 – 80 000 Patienten

### **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: 13. April 2016):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002392/WC500135815.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002392/WC500135815.pdf)

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

Die applizierenden Ärzte haben die entsprechend des EPAR geforderten und vom pharmazeutischen Unternehmer zur Verfügung zu stellenden Informationen zu berücksichtigen (Link siehe oben S. 65ff).

## Therapiekosten

### Jahrestherapiekosten<sup>9</sup>:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Aflibercept (1. Jahr)	1 037,07 € - 12 444,84 €
Aflibercept (Folgejahre)	0 € - 12 444,84 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Ranibizumab (1. Jahr)	1 191,87 € - 14 302,44 €
Ranibizumab (Folgejahre)	0 € - 14 302,44 €

**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:** nicht quantifizierbar

### II.

**Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 19. Mai 2016 in Kraft.**

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

Berlin, den 19. Mai 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

<sup>9</sup> Stand Lauer-Taxe: 15. April 2016

## **6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



## Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 19. Mai 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Mai 2016 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 21. April 2016 (BANz 01.06.2016 B2), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Aflibercept in dem Anwendungsgebiet „altersabhängige Makuladegeneration“ („Anwendungsgebiet der Erstzulassung“) gemäß dem Beschluss vom 6. Juni 2013, „metastasiertes kolorektales Karzinom“ vom 15. August 2013, „Makulaödem infolge eines retinalen Zentralvenenverschlusses“ vom 20. März 2014, „Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems“ vom 5. März 2015 sowie den Angaben zur Nutzenbewertung von Aflibercept in dem Anwendungsgebiet „Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenastverschlusses“ vom 3. September 2015 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

**Aflibercept**

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 28. Oktober 2015):

Eylea<sup>®</sup> wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen choroidalen Neovaskularisation (myope CNV).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ranibizumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Wirkstoff (oder gegebenenfalls der zweckmäßigen Vergleichstherapie):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

ca. 27 500 bis 80 000 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: 13. April 2016):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002392/WC500135815.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002392/WC500135815.pdf)

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

Die applizierenden Ärzte haben die entsprechend des EPAR geforderten und vom pharmazeutischen Unternehmer zur Verfügung zu stellenden Informationen zu berücksichtigen (Link siehe oben S. 65 ff).

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



#### 4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten<sup>1</sup>:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>	
Aflibercept (1. Jahr)	1 037,07 € – 12 444,84 €
Aflibercept (Folgejahre)	0 € – 12 444,84 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>	
Ranibizumab (1. Jahr)	1 191,87 € – 14 302,44 €
Ranibizumab (Folgejahre)	0 € – 14 302,44 €

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: nicht quantifizierbar

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 19. Mai 2016 in Kraft.

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

Berlin, den 19. Mai 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

<sup>1</sup> Stand Lauer-Steuer: 15. April 2016



## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 24. November 2015 ein Dossier zum Wirkstoff Aflibercept eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. März 2016 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

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

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

#### **2.2 Nutzenbewertung**

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

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

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

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

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

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

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

##### **2.2.4 Therapiekosten**

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

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

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

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

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

## **1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Aflibercept (Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen choroidalen Neovaskularisation) ~~Verfahren~~  
Sie sind hier:

- [Startseite](#) /
- [Informationsarchiv](#) /
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V](#) /
- [Aflibercept \(Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen choroidalen Neovaskularisation\)](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Aflibercept (Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen choroidalen Neovaskularisation)

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Aflibercept
- **Handelsname:** Eylea®
- **Therapeutisches Gebiet:** Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen choroidalen Neovaskularisation (Augenerkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bayer Vital GmbH

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.12.2015
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen  
Stellungnahmeverfahrens:** 01.03.2016
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.03.2016
- **Beschlussfassung:** Mitte Mai 2016
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

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

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2015-12-01-D-197)

- [Modul 1 \(224.5 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1238/2015-11-23\\_Modul1\\_Aflibercept.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1238/2015-11-23_Modul1_Aflibercept.pdf))

- [Modul 2 \(222.7 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1239/2015-11-23\\_Modul2\\_Aflibercept.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1239/2015-11-23_Modul2_Aflibercept.pdf))
- [Modul 3 \(774.7 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1240/2015-11-23\\_Modul3E\\_Aflibercept.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1240/2015-11-23_Modul3E_Aflibercept.pdf))
- [Modul 4 \(2.8 MB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1241/2015-11-23\\_Modul4E\\_Aflibercept.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1241/2015-11-23_Modul4E_Aflibercept.pdf))

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(645.7 kB, PDF\)](#) ([https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1242/2016-02-26\\_Informationen-zVT\\_Aflibercept-D-197.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1242/2016-02-26_Informationen-zVT_Aflibercept-D-197.pdf))

## Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Aflibercept (Eylea®)

Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen choroidalen Neovaskularisation (myope CNV)

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen choroidalen neovaskularisation (myope CNV) bei Erwachsenen ist:

- Ranibizumab

Stand der Information: April 2015

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

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.03.2016 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(179.2 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1243/2016-02-26\\_A15-49\\_Aflibercept\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1243/2016-02-26_A15-49_Aflibercept_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf))

## Stellungnahmeverfahren

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.03.2016
- Mündliche Anhörung: 11.04.2016

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) ([mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto: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 - 2015-12-01-D-197*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155.5 kB, Word\)](#)

([http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14\\_AnIII\\_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.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. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.03.2016** elektronisch an den G-BA ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Aflibercept - 2015-12-01-D-197* zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung wird am 11.04.2016 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 04.04.2016 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: Mitte Mai 2016). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- [Verfahren vom 15.12.2012 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Aflibercept (Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen choroidalen Neovaskularisation) v. G. H.

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

- **Verfahren vom 01.03.2013 (Verfahren abgeschlossen)**  
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/61/>)
- **Verfahren vom 01.10.2013 (Verfahren abgeschlossen)**  
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/83/>)
- **Verfahren vom 15.09.2014 (Verfahren abgeschlossen)**  
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/139/>)
- **Verfahren vom 15.03.2015 (Verfahren abgeschlossen)**  
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/163/>)

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung am 11.04.2016 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Stand: 05.04.2016

### 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	21.03.2016
Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA), Retinologische Gesellschaft	21.03.2016
Novartis Pharma GmbH	22.03.2016
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	22.03.2016

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Bayer Vital GmbH	Jülich, Hr.
Bayer Vital GmbH	Johnson, Hr. Dr.
Bayer Vital GmbH	Tilly, Hr.
Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft	Ziemssen, Hr. Prof. Dr.
Universitäts-Augenklinik Bonn	Krohne, Hr. PD Dr.
Novartis Pharma GmbH	Rose, Hr. Dr.
Novartis Pharma GmbH	Gartner-Freyer, Fr. Dr.
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	Rasch, Hr. Dr.
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	Werner, Hr. Dr.

#### 4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Bayer Vital GmbH						
Jülich, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Johnson, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	ja
Tilly, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V., Retinologische Gesellschaft						
Ziemssen, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Krohne, Hr. PD Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Novartis Pharma GmbH						
Rose, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Gartner-	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Freyer, Fr. Dr.						
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. ( <i>vfa</i> )						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

### 5.1 Stellungnahme der Bayer Vital GmbH

Datum	21.03.2016
Stellungnahme zu	Aflibercept (Eylea®) in der Indikation Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen choroidalen Neovaskularisation (mCNV)
Stellungnahme von	<i>Bayer Vital GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Bayer Vital GmbH vertreibt in Deutschland das Arzneimittel Rivaroxaban (Xarelto®) u. a. für die Indikation „Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen“. Rivaroxaban ist als Faktor Xa-Inhibitor ein direkter Mitbewerber von Apixaban in der genannten Indikation. Der Zulassungsinhaber ist die Bayer Pharma AG.</p> <p>Durch die Relevanz der Bewertung für das Indikationsfeld sieht es die Bayer Vital GmbH als unverzichtbar an, bei der Anhörung zu Apixaban persönlich vertreten zu sein, um Aussagen zur Versorgungsrealität zur Kenntnis zu nehmen bzw. klärend kommentieren zu können, analog zur Anhörung zu den Bewertungsverfahren von Apixaban in den Indikationen „Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse nach Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen“ vom 24.04.2012 und „Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ab 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke in der Anamnese“ vom 07.05.2013.</p>	<p>Apixaban ist nicht Gegenstand dieses Bewertungsverfahrens.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Bericht, Seiten 5-7	<p><b>Relevanz der Prüfung der Effektmodifikation</b></p> <p>Anmerkung zur Methodik</p> <p>Das IQWiG geht in seiner Bewertung bei zwei Morbiditätsendpunkten von einer Effektmodifikation für das Merkmal BMI aus. Für den Morbiditätsendpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• „Symptomatische nicht tödliche TVT“ sieht das IQWiG mit einem p-Wert von 0,164 für den durchgeführten Interaktionstest einen Hinweis für eine Effektmodifikation.</li> <li>• „Symptomatische nicht tödliche LE“ konstatiert das IQWiG mit einem p-Wert von 0,005 für den durchgeführten Interaktionstest einen Beleg für eine Effektmodifikation.</li> </ul> <p>Des Weiteren wird ein Hinweis auf Effektmodifikation beim Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ für das Merkmal Indexereignis auf Basis des p-Wertes (0,140) des durchgeführten Interaktionstests geltend gemacht.</p> <p>Für die oben angegebenen Endpunkte ergeben sich aus den angesetzten Effektmodifikatoren unterschiedliche Subgruppen mit jeweils unterschiedlichen Ergebnissen der ermittelten Effektschätzer und der sie umgebenden Konfidenzintervalle, die nach dem IQWiG-</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Die MYRROR-Studie kann vom G-BA nicht berücksichtigt werden, weil „Scheininjektionen“ nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellen.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgehen zu unterschiedlichen Ausprägungen des Zusatznutzens (Ausmaß und Wahrscheinlichkeit) führen (siehe Dossierbewertung A14-28 Tabelle 3). Hinsichtlich der dahinterstehenden methodischen Rationale nimmt Bayer wie folgt Stellung:</p> <p>Das aktuelle Methodenpapier des IQWiG beinhaltet eine Kurzabhandlung zu den Verzerrungspotenzialen von Subgruppenanalysen und verweist auf die kritische Diskussion in der methodischen Literatur (IQWiG 2013, Allg. Methoden Ver. 4.1.. Abschnitt 7.1.6 Interpretation von Subgruppenanalysen (S. 123 f.)). Dabei verweist das IQWiG auf die Arbeit von Sun et al. (2010) in der die Autoren auf die Gefahren von Schwellenwerten hinweisen und die Einschätzung darlegen, dass Interaktionshypothesen bei einem p-Wert &gt; 0,1 skeptisch zu sehen seien, bei p-Werten zwischen 0,1 und 0,01 eher in Erwägung gezogen werden könnten und erst bei p-Werten von &lt;0,001 eine seriöse Festlegung erlauben.</p> <p>Folgt man diesen Ausführungen, so würde eine seriöse Festlegung für eine Effektmodifikation bei keinem der oben genannten Endpunkte vorliegen. Dieses gilt auch für den Endpunkt „Symptomatische nicht tödliche LE“, für den das IQWiG bei einem p von 0,005 einen Beleg für eine Effektmodifikation konstatiert.</p> <p>Unerörtert bleibt, warum das IQWiG in der vorliegenden Bewertung nicht die Schwellenwerte von Sun et al. inhaltlich berücksichtigt und weiterhin auf Basis eines formal angesetzten Fehlerniveaus (Interaktionstests zu einem Fehlerniveau von <math>\alpha = 0,05</math> als Beleg bzw. bei</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einem eigens aufgestellten Niveau von <math>\alpha = 0,20</math> als Hinweis für unterschiedliche Effekte festgelegt) bewertet. Somit nimmt es das Risiko für häufigere falsch-positive Festlegungen und daraus abgeleitete irrelevante Subgruppenaufteilungen der Zielpopulation mit entsprechenden Konsequenzen für die Nutzenbewertung in Kauf.</p> <p>Bezugnehmend auf die Definition einer Schwelle in Höhe von 28 kg/m<sup>2</sup> für den Effektmodifikator BMI merkt Bayer folgendes an:</p> <p>Für den vom IQWiG konstatierten Effektmodifikator BMI wird ein Schwellenwert von 28 kg/m<sup>2</sup> angewandt (BMI Kategorie I aus AMPLIFY). Aus Sicht von Bayer kann dieser Schwellenwert nicht nachvollzogen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sowohl aus dem IQWiG Bericht als auch aus dem Dossier des pU ist eine Rationale für den Schwellenwert nicht ersichtlich.</li> <li>• Laut interdisziplinärer S3-Leitlinie mehrerer deutscher Fachgesellschaften (AWMF 2014), der internationalen Literatur (WHO 2000) sowie anderen HTA-Agenturen (Tabassum &amp; Batty 2013) erfolgt die Aufteilung beim Übergewicht in Klassen, die nicht explizit eine Schwelle von 28 kg/m<sup>2</sup> beim BMI als Klassengrenze angeben, sondern (i) 25 – 29,9 kg/m<sup>2</sup> für Übergewicht mit einem gering erhöhtem Risiko für Folgeerkrankungen, (ii) 30 – 34,9 kg/m<sup>2</sup> für Adipositas Grad I mit einem erhöhtem Risiko für Folgeerkrankungen, (iii) 35 – 39,9 kg/m<sup>2</sup> für Adipositas Grad II</li> </ul>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mit hohem Folgeerkrankungsrisiko und (iv) <math>\geq 40 \text{ kg/m}^2</math> für Adipositas Grad III mit einem sehr hohen einhergehenden Risiko für Folgeerkrankungen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>In der bewerteten Studie (AMPLIFY) lag in beiden Studienarmen für die jeweils eingeschlossenen Patienten ein BMI Mittelwert von <math>29 \text{ kg/m}^2</math> mit einer Standardabweichung von <math>6 \text{ kg/m}^2</math> vor (Dossierbewertung A14-28 Tabelle 8). Somit hätte durchaus die international etablierte Klasseneinteilung mit ihren entsprechenden Klassengrenzen eingesetzt werden können.</li> </ul> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aus Bayer Sicht empfiehlt es sich, bei der Bestimmung von Schwellenwerten für den Effektmodifikator BMI die international etablierte Klassifizierung heranzuziehen.</p>	
pU-Dossier, Modul 3D, Seite 22-31, Prävalenz	<p><b>Patientenzahlen</b></p> <p>Im Dossier legt der pU auf Grundlage einer unpublizierten Auswertung eines externen Dienstleisters eine Spannweite von 80.154-377.770 Patienten bzw. 69.734-328.660 GKV-Patienten in der Zielpopulation dar.</p> <p>Bezüglich der Auswertung ist anzumerken, dass keine ausreichenden Angaben vorhanden sind, um die Selektion der Patienten in der Studie, die Auswahl der Praxen im Panel sowie deren Repräsentation</p>	Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers sind insgesamt mit Unsicherheiten behaftet. Aflibercept wird im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Regel in einem frühen Stadium der myopen CNV zur Behandlung eingesetzt, noch bevor es zu dauerhaften Vernarbungen kommt. Daher würde die Inzidenz in diesem Anwendungsgebiet eine bessere Näherung der für die Behandlungen infrage kommenden Patientengruppen darstellen. Zur Inzidenz liegen



Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	<p>tivität in Bezug auf die Zielpopulation einzuordnen. Zudem ist die Methodik der Hochrechnung auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland nicht beschrieben. Eine weitere Informationslücke ist in der Beschreibung der Selektion der Patienten in Bezug auf die Dauer der Therapie über die Initialbehandlung hinaus zu sehen. Diese sollte im Zusammenhang mit den Empfehlungen der Fach- und Gebrauchsinformationen erfolgen.</p> <p>Insgesamt wäre eine kritische Diskussion der Ergebnisse dieser unpublizierten Studie im Kontext publizierter Evidenz hilfreich. Dieses gilt insbesondere für die Berechnung der Obergrenze der Spannweite, welche stark über die anhand der relevanten Literatur geschätzte Population hinausgeht.</p> <p>Es liegt hochwertig publizierte Evidenz vor um eine belastbare Bestimmung der Zielpopulation zu erreichen. Beispielhaft dafür ist die Publikation von Deitelzweig et al. Diese beschreibt die Häufigkeit der Erkrankung VTE (TVT und LE) in der relevanten Altersgruppe und enthält darüber hinaus Informationen über die zu erwartende Entwicklung der Häufigkeit der Erkrankung in den nächsten Jahren. Die Ergebnisse dieser Studie sind aus Sicht von Bayer repräsentativ und so ergibt sich aus der zitierten Studie eine Gesamtprävalenzrate der VTE in Deutschland von 0,432% für das Jahr 2010 in Bezug auf die Altersgruppe ab einem Alter von 18 Jahren. Unter der Annahme einer konstanten Prävalenzrate ergibt sich daraus im Jahr 2013 für die Bevölkerung ab 20 Jahren (66.131.023 Einwoh-</p>	keine publizierten Daten vor. Bei den Angaben zur Prävalenz ist aus oben genannten Gründen von einer Überschätzung auszugehen. Dennoch wird dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmens zur Berechnung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen gefolgt.

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ner) die maximale Größe der Zielpopulation von 285.686 Patienten bzw. 248.546 GKV-Patienten (GBE-Bund). Die fehlende Berücksichtigung von Patienten im Alter zwischen 18 und 20 Jahren erscheint aufgrund der vielfach beschriebenen mit dem Alter ansteigenden Prävalenzrate hinnehmbar.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Nach Ansicht von Bayer sollte die Zielpopulation ausschließlich auf Basis von publizierter Evidenz beschrieben werden. Unter Berücksichtigung dieser Evidenz ergibt sich in der Indikation VTE eine maximale Zielpopulationsgröße von 248.546 GKV-Patienten.</p>	
IQWiG Bericht S. 47	<p><b>Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext</b></p> <p>Anmerkung</p> <p>Bayer Vital stimmt mit denen im Dossier enthaltenen Angaben bezüglich des therapeutischen Bereichs (engl. time in therapeutic range, TTR) von etwa 60% für VKA-behandelte Patienten in Deutschland überein. Daher sind die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Die MYRROR-Studie kann vom G-BA nicht berücksichtigt werden, weil „Scheininjektionen“ nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellen.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Wong TY, Ferreira A, Hughes R, Carter G, Mitchell P. Epidemiology and disease burden of pathologic myopia and myopic choroidal neovascularization: an evidence-based systematic review. *Am J Ophthalmol.* 2014;157(1):9-25 e12.
2. Schargus M, Pauleikoff D, Haeusser-Fruh G, Maier MM. Choroidale Neovaskularisation (CNV) bei pathologischer Myopie (PM): epidemiologische Daten aus einer Versorgungsforschungsstudie bei Ophthalmologen in Deutschland. [Choroidal neovascularisation in pathological myopia: epidemiological data from a health services research study conducted in Germany]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2013;230(7):707-14.
3. Geschäftsführung des Arbeitsausschusses „Ärztliche Behandlung“ des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen. Photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin bei altersabhängiger feuchter Makuladegeneration mit subfoveolären klassischen choroidalen Neovaskularisationen. 2001.
4. Asakuma T, Yasuda M, Ninomiya T, Noda Y, Arakawa S, Hashimoto S, et al. Prevalence and risk factors for myopic retinopathy in a Japanese population: the Hisayama Study. *Ophthalmology.* 2012;119(9):1760-5.
5. Liu HH, Xu L, Wang YX, Wang S, You QS, Jonas JB. Prevalence and progression of myopic retinopathy in Chinese adults: the Beijing Eye Study. *Ophthalmology.* 2010;117(9):1763-8.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss [G-BA]. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Aflibercept (neues Anwendungsgebiet), vom 5. März 2015; Indikation Diabetisches Makulaödem (DMÖ). 2015.
7. Register ECT. EudraCT Number: 2012-005417-38 European Clinical Trials Database. Trial-Reg 2014 [15.03.2016]. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-005417-38/DE>.

**5.2 Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands e.V.**

Datum	11. März 2016
Stellungnahme zu	<i>Aflibercept - 2015-12-01-D-197</i>
Stellungnahme von	<i>Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei der Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept im Vergleich zu Ranibizumab schließen wir uns der Meinung des pU und des IQWiG an. Nach den verfügbaren Daten besitzt Aflibercept im Vergleich zu Ranibizumab bei myoper choroidaler Neovaskularisation (CNV) einen ähnlichen Nutzen. Ein Zusatznutzen aufgrund stärkerer oder längerer Wirkung ist in Ermangelung von Vergleichsstudien und ähnlichen Ergebnissen der vorliegenden Studien zu den jeweiligen Präparaten nicht belegbar.</p> <p>Ein wichtiger Punkt, der sich bei allen mit IVOM behandelten Erkrankungen zeigt, ist jedoch die Tatsache, dass Patienten auf Ranibizumab und Aflibercept individuell unterschiedlich ansprechen können und auch bei fehlender oder geringer Wirksamkeit des einen Präparats das jeweils andere Präparat wirksamer sein kann. Es ist deshalb sinnvoll, beide Medikamente gleichwertig einsetzen zu können, um die individuelle Behandlung zu verbessern.</p>	<p>Auf Basis der Angaben im Dossier, der Nutzenbewertung des IQWiG und der Stellungnahmen zur Nutzenbewertung stellt der G-BA fest, dass ein Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.</p> <p>Die weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
<p>Zur Zulassungsstudie des pU (MYRROR-Studie, [3]) ist kritisch anzumerken, dass diese ausschließlich in den fernöstlichen Ländern bzw. Regionen Hong Kong, Japan, Südkorea, Singapur und Taiwan und somit gänzlich ohne Beteiligung von Ländern überwiegend kaukasischer Bevölkerung stattgefunden hat. Zwischen Patienten mit fernöstlichem und kaukasischem ethnischen Hintergrund besteht u.a. ein deutlicher Unterschied hinsichtlich der Prävalenz der Erkrankung, was genetische Unterschiede mit Auswirkungen auf die Erkrankung möglich erscheinen lässt. Somit ist nicht auszuschließen, dass sich kaukasische Patienten anders verhalten, als in der MYRROR-Studie für Patienten aus fernöst-</p>	<p>Aus dem Einwand und den Ausführungen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ergibt sich für die Bewertung von Aflibercept keine konkrete Änderung.</p> <p>Das Argument wird zur Kenntnis genommen, hat jedoch keine konkreten Auswirkungen auf die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Die MYRROR-Studie kann vom G-BA nicht berücksichtigt werden, weil „Scheininjektionen“ nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
lichen Ländern beschrieben. Ein Verzerrungspotential für deutsche Patienten, z.B. hinsichtlich Injektionsfrequenz und Therapieeffekt, ist deshalb gegeben. Bei zukünftigen Zulassungsstudien wäre es aus diesen Gründen wünschenswert, auch europäische Patienten mit einzuschließen.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossierbewertung, Seite 17, Tab. 6	<p>Anmerkung:</p> <p>Zur Schätzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientenzahlen wird in Tabelle 6 der Dossierbewertung eine Anzahl von 27.666 bis 80.162 genannt, wobei angemerkt wird, dass diese Annahme mit Unsicherheiten verbunden sei und die tatsächliche Anzahl deutlich höher liegen könne. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass dieser Schätzung die Prävalenzzahlen der myopen CNV zugrunde liegen. Die myope CNV ist jedoch nur in ihrem frühen, aktiven Stadium wirksam mit Aflibercept zu behandeln, während im späteren, inaktiven „Vernarbungs“-Stadium im Regelfall keine Behandlung mehr erfolgt. Vor diesem Hintergrund erscheint zur Schätzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientenzahlen weniger die Prävalenz, sondern vielmehr die Inzidenz der myopen CNV entscheidend. Diese Zahl muss deutlich unter der angegebenen Prävalenz liegen. Genaue epidemiologische Angaben zur Inzidenz der myopen CNV in Deutschland liegen allerdings nicht vor.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Inzidenz der behandlungsbedürftigen pathologischen Myopie mit subfovealer CNV wurde lediglich 2002 in einer Umfrage, an der sich die meisten großen augenärztlichen Kliniken und Praxen, die</p>	<p>Siehe Ausführungen zu der Stellungnahme von Bayer Vital GmbH zu Patientenzahlen ab Seite 32.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die damals aktuelle photodynamische Therapie (PDT) durchführten, beteiligt hatten, mit etwa 300 bis 350 pro Jahr in Deutschland ermittelt. Aktuelle, ebenfalls unveröffentlichte Zahlen aus IVOM-Verträgen und eine Umfrage unter den Mitgliedern der DOG/BVA-Makulakommission ergeben, dass die Inzidenz der myopen CNV in Deutschland wahrscheinlich unter 2000 pro Jahr liegt. Rezente Daten weisen darauf hin, dass die Inzidenz von Myopie in den Industrienationen zunimmt, so dass mit einer steigenden Anzahl an Patienten mit myoper CNV zu rechnen ist [5].</p>	
<p>Dossierbewertung, S. 16, Zeile 2</p>	<p>Anmerkung: Auf Seite 16 der Dossierbewertung gibt das IQWiG als Abrechnungsziffer für die OCT die A423, bewertet mit € 44, an. Dies ist nicht korrekt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Bundesärztekammer hat im Deutschen Ärzteblatt den analogen Ansatz der Ziffer 424 GOÄ (€ 93,84) empfohlen [1]. Der Berufsverband der Augenärzte Deutschlands empfiehlt ebenfalls die A424 (€ 93,84), ergänzt um die A406 (€ 11,66) als Zuschlag für die Farbkodierung.</p>	<p>Die genauen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind nicht quantifizierbar.</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. Für die intravitreale Injektion liegen Ziffern des einheitlichen Bewertungsmaßstabes EBM vor (entweder GOP 31371 / 36371 (rechtes Auge) oder GOP 31372 / 36372 (linkes Auge) oder GOP 31373 / 36373 (beide Augen)). Es bestehen jedoch zum Zeitpunkt des Beschlusses keine EBM-Ziffern für einen Teil der erforderlichen postoperativen Kontrollen (z.B. OCT), so dass die hierdurch entstehenden Kosten nicht quantifizierbar sind. Kontrolluntersuchungen, wie z.B. Visuskontrollen,</p>



Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Funduskopie, Fluoreszeinangiographie, Spectral Domain Optische Kohärenz-Tomographie (SD-OCT), sind bei allen Therapieoptionen unerlässlich. Dabei ergeben sich bezüglich der entstehenden Kosten keine Unterschiede zwischen den Therapiealternativen.  Aufgrund der individuellen Festlegung der Kontrollintervalle durch den behandelnden Arzt / die behandelnde Ärztin können bezüglich der entstehenden Kosten keine Unterschiede zwischen den Therapiealternativen angegeben werden.
Dossierbewertung, S. 10, Zeile 15 ff.	Anmerkung:  Auf Seite 10 der Dossierbewertung heißt es: "Ergänzend sei darauf hingewiesen, dass es eine laufende Studie gibt, die Ranibizumab bei Patienten mit einer choroidalen Neovaskularisation jeglicher Ursache mit Placebo vergleicht. Die finale Datenerhebung für den primären Endpunkt war für Dezember 2015 geplant. Aus den bislang verfügbaren Informationen ist nicht abschließend zu beurteilen, ob diese Studie bei Vorliegen von Ergebnissen für einen adjustierten indirekten Vergleich von Aflibercept und Ranibizumab bei Patienten mit einer mCNV relevant wäre." Die Dossierbewertung verweist dabei auf die Novartis-Studie CRFB002G2301 (MINERVA-Studie, [2]) zur Behandlung von CNV mit Lucentis.  Vorgeschlagene Änderung:	Das Argument wird zur Kenntnis genommen, hat jedoch keine konkreten Auswirkungen auf die Nutzenbewertung von Aflibercept nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Studienprotokoll der MINERVA-Studie (siehe Seite 9) werden Patienten mit myoper CNV allerdings ausdrücklich ausgeschlossen. Diese Studie wird deshalb auch nach Studienabschluss keine Daten für einen adjustierten indirekten Vergleich von Aflibercept und Ranibizumab bei Patienten mit myoper CNV liefern können.</p>	
<p>Dossierbewertung, S. 18, Tab. 7</p>	<p>Anmerkung:  In Tabelle 7 der Dossierbewertung werden die zu erwartenden Jahrestherapiekosten pro Patient für die GKV anhand einer angenommenen Anzahl von 1-12 Injektionen im ersten Behandlungsjahr und 0-12 Injektionen in den Folgejahren berechnet.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:  Diese Berechnung könnte präzisiert werden, indem die im Rahmen der Zulassungsstudie von Aflibercept bei myoper CNV (MYRROR-Studie, [3]) ermittelte durchschnittliche Anzahl von 4,2 Injektionen (Median 3) in den ersten 48 Behandlungswochen herangezogen würde. Vergleichbare Werte lieferte auch die Zulassungsstudie von Ranibizumab bei myoper CNV (RADIANCE-Studie, [4]) mit einer durchschnittliche Anzahl von 3,5 Injektionen (Median 2) in den ersten 12 Behandlungsmonaten (in der nach Aktivitätskriterien behandelten Studiengruppe). In den folgenden Behandlungsjahren ist im Regelfall eine gegenüber dem ersten Behandlungsjahr deutlich</p>	<p>Laut Fachinformation (Eylea®) ist Aflibercept zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen CNV als einmalige Injektion anzuwenden. Wenn der funktionelle und/oder morphologische Befund darauf hinweist, dass die Erkrankung weiterhin besteht, können weitere Injektionen erfolgen. Der Abstand zwischen zwei Injektionen sollte nicht kürzer als ein Monat sein. Rechnerisch werden als Behandlungsdauer bis zu 12 Injektionen pro Jahr angesetzt, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	reduzierte Anzahl von Injektionen zu erwarten, bedingt durch die im Verlauf typischerweise nachlassende Krankheitsaktivität.	

## Literaturverzeichnis

1. Pieritz, A. Optische Kohärenztomographie. Dtsch Arztebl 2012; 109(17): A-888 / B-764 / C-760.
2. Referenz 4 der Dossierbewertung (Novartis Pharmaceuticals. Assess the efficacy/safety of intravitreal ranibizumab in people with vision loss due to choroidal neovascularization: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 13.04.2015 [Zugriff: 17.12.2015]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01840410>.)
3. Referenz 3 der Dossierbewertung (Ikuno Y, Ohno-Matsui K, Wong TY, Korobelnik JF, Vitti R, Li T et al. Intravitreal Aflibercept Injection in Patients with Myopic Choroidal Neovascularization: The MYRROR Study. Ophthalmology 2015; 122(6): 1220-1227.)
4. Wolf S, Balciuniene VJ, Laganovska G, Menchini U, Ohno-Matsui K, Sharma T, Wong TY, Silva R, Pilz S, Gekkieva M; RADIANCE Study Group. RADIANCE: a randomized controlled study of ranibizumab in patients with choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. Ophthalmology. 2014 Mar;121(3):682-92.
5. Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, Jong M, Naidoo KS, Sankaridurg P, Wong TY, Naduvilath TJ, Resnikoff S. Global Prevalence of Myopia and High Myopia and Temporal Trends from 2000 through 2050. Ophthalmology. 2016 Jan 28. Epub ahead of print

### 5.3 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	22.03.2016
Stellungnahme zu	Aflibercept / Eylea®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Am 01.12.2015 hat für Aflibercept mit dem Handelsnamen Eylea® ein Verfahren der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V begonnen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01.03.2016 den IQWiG-Bericht - Nr. 369 (Dossierbewertung A15-49) 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 Unternehmen 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 folgenden Punkten Stellung:

- 1) Anmerkungen zur verstärkenden Wirkung durch Hemmung des Wachstumsfaktors PIGF
- 2) Anmerkungen zur Wirkstärke und Wirkdauer von Ranibizumab im Vergleich zu Aflibercept
- 3) Anmerkungen zur Bindung von Ranibizumab an bestimmte Isoformen des VEGF-Moleküls
- 4) Anmerkungen zur Zulassungsstudie MYRROR

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>1) Anmerkungen zur verstärkenden Wirkung durch Hemmung des Wachstumsfaktors PIGF</b></p> <p>Die im Modul 2, Seite 9-12 behauptete zusätzliche und verstärkende Wirkung durch Hemmung von PIGF ist klinisch nicht nachgewiesen.</p> <p>Sehr überzeugend konnte in den View-Studien (Schmidt-Erfurth et al.<sup>1</sup>) bei Patienten mit altersbedingter Makuladegeneration (AMD) gezeigt werden, dass keine Wirksamkeitsunterschiede in der Therapie mit Lucentis (Blockade von VEGF-A, alle Isoformen) bzw. Eylea (Blockade von VEGF-A, alle Isoformen, VEGF-B und PIGF) auftraten, was auf eine untergeordnete Rolle von PIGF im Krankheitsprozess der AMD hinweist. Arbeiten von Deissler et al.<sup>2</sup> und Ohno-Matsui et al.<sup>3</sup> untersuchten in Modellsystemen den Einfluss von PIGF auf die Blut-Retina Schranke (gestört bei Patienten mit diabetischem Makulaödem) bzw. die Interaktion mit VEGF und fanden keinen signifikanten Einfluss des Moleküls PIGF. Zu Patienten mit myoper CNV liegen hierzu keinerlei Erkenntnisse vor.</p> <p>Die wenigen und mit Ausnahme der View-Studien, ausschließlich an Modellsystemen durchgeführten Untersuchungen zur Rolle von PIGF bei okulärer Neovaskularisation bzw. retinalen Erkrankungen lassen bisher keine abschließende Beurteilung zur Bedeutung bzw. der Hemmung von PIGF zu.</p>	<p>Das Argument wird zur Kenntnis genommen, hat jedoch keine konkreten Auswirkungen auf die Nutzenbewertung von Aflibercept nach § 35a SGB V.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>2) Anmerkungen zur Wirkstärke und Wirkdauer von Ranibizumab im Vergleich zu Aflibercept</b></p> <p>Der pU führt auf den Seiten 9-12 im Modul 2 (siehe auch Tabelle 2-4, Seite 12; Abb. 2 Seite 13) an, dass Aflibercept sich von Ranibizumab unterscheidet ...<i>„durch eine höhere Bindungsaffinität zu VEGF-A, die länger anhaltende Hemmung von VEGF-A im menschlichen Auge sowie die zusätzliche Bindung von PIGF.“</i></p> <p>Die Höhe der <u>Bindungsaffinität</u> von Aflibercept im Vergleich zu Ranibizumab ist in der Literatur umstritten. Papadopoulos et al.<sup>4</sup> finden in ihren Untersuchungen eine höhere Bindungsaffinität von Aflibercept im Vergleich zu Ranibizumab. Untersuchungen von Yu et al.<sup>5</sup> und Yang et al.<sup>6</sup> zeigen, dass beide VEGF-Inhibitoren mit hoher Wahrscheinlichkeit äquipotent sind. Im direkten Vergleich konnte Ranibizumab sogar Aflibercept von seiner Bindung am VEGF verdrängen. Im Gegensatz dazu gelang es Aflibercept nicht, die Bindung zwischen Ranibizumab und VEGF signifikant zu beeinträchtigen (Yang et al.<sup>6</sup>). Diese Ergebnisse weisen sogar auf eine höhere biologische Affinität von Ranibizumab hin.</p> <p>Die im Modul 2, auf Seite 12 und 13, im Abschnitt „Ranibizumab“ Tab. 2-4 und Abbildung 2 dargestellte <u>Dauer der biologischen Aktivität</u> von Aflibercept und Ranibizumab entspricht nicht der aktuellen Datenlage. Stewart und Rosenfeld<sup>7</sup> berechneten die Dauer der biologischen Aktivität auf Grundlage von relativen Bindungsaffinitäten, die nicht den aktuellen</p>	<p>Das Argument wird zur Kenntnis genommen, hat jedoch keine konkreten Auswirkungen auf die Nutzenbewertung von Aflibercept nach § 35a SGB V.</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 sowie der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.</p> <p>Die Verpflichtung eines pharmazeutischen Unternehmers für die Zulassung eines Arzneimittels dessen Qualität, therapeutische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nachzuweisen, setzt nicht den Nachweis eines Zusatznutzens gegenüber der in der GKV-Versorgung etablierten Therapie voraus. Sinn und Zweck der Bewertung eines Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff ist es, den therapeutischen Wert eines neuen Arzneimittels im Verhältnis zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu ermitteln.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Stand der Erkenntnisse berücksichtigen (Ranibizumab &lt;&lt;&lt; Aflibercept). Aus der Arbeit von Yang et al.<sup>6</sup> und Yu et al.<sup>5</sup> geht aber eine mindestens vergleichbare Affinität beider Moleküle zu VEGF hervor. Demgegenüber wurde die klinisch relevante Vergleichbarkeit der biologischen Aktivität von Ranibizumab und Aflibercept auch in klinischen Studien des pU bestätigt (Heier et al.<sup>8</sup>; Schmidt-Erfurth et al.<sup>1</sup>).</p> <p>Auf Seite 12 zweiter Absatz und Seite 13 Abbildung 2 behauptet der pU, dass Aflibercept eine im Vergleich zu Ranibizumab längere intravitreale Halbwertszeit besitzt (4,8 Tage vs. 3,2 Tage). Die intravitreale Halbwertszeit wurde aber lediglich für Ranibizumab und nicht für Aflibercept in Augen von Menschen gemessen und beträgt 7,19 Tage (Krohne et al.<sup>9</sup>). Für Aflibercept sind lediglich Modellberechnungen verfügbar.</p> <p>Der vom pU angeführte „klinische Nachweis“ einer längeren Wirkdauer von Aflibercept ist irreführend, da es sich bei den zitierten Arbeiten um zwei nicht vergleichbare Studien mit geringem Evidenzgrad handelt (Seite 11-13; Muether<sup>10</sup> und Fauser<sup>11</sup>). Darüber hinaus wurde in diesen Studien die Konzentration von VEGF aus Vorderkammerproben gemessen und keine klinische relevanten Parameter (z.B. Netzhautdicke oder Sehfähigkeit) verglichen.</p>	



Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>3) Anmerkungen zur Bindung von Ranibizumab an bestimmte Isoformen des VEGF-Moleküls</b></p> <p>In Modul 2 Seite 11 wird erwähnt, dass Ranibizumab drei Isoformen (-110, -121, -165) des VEGF-Moleküls bindet. Ranibizumab bindet jedoch alle humanen Isoformen von VEGF ohne Aviditäts-Effekte (Ferrara et al.<sup>12</sup>).</p>	<p>Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
<p><b>4) Anmerkungen zur Zulassungsstudie MYRROR</b></p> <p>Wir weisen darauf hin, dass die im Modul 4, Abschnitt 4.3 dargestellte Zulassungsstudie MYRROR<sup>13</sup> nur im asiatischen Raum durchgeführt wurde und nicht an Kaukasiern. Asiaten haben eine wesentlich höhere Prävalenz und Inzidenz gegenüber der restlichen Bevölkerung. Zudem konnte hier der Vergleich mit Sham gewählt werden. Die Lucentis Zulassungsstudie RADIANCE<sup>14</sup> wurde hingegen weltweit durchgeführt. Hier musste die Vergleichstherapie vPDT sein, da Verteporfin (vPDT) z.B. in Europa eine Zulassung bei der mCNV hat.</p> <p>Es gibt - wie im Dossier richtig erwähnt - keine vergleichende Studie zwischen Aflibercept und Ranibizumab. Durch Sham bzw. vPDT im Vergleich kann auch kein indirekter Vergleich der Wirksamkeit stattfinden (kein Brückenkomparator).</p>	<p>s. Anmerkungen zur Stellungnahme der „Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.“ ab Seite 37</p>

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

1. Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF, Brown DM, Chong V, Nguyen QD, Ho AC, Ogura Y, Simader C, Jaffe GJ, Slakter JS, Yancopoulos GD, Stahl N, Vitti R, Berliner AJ, Soo Y, Anderesi M, Sowade O, Zeitz O, Norenberg C, Sandbrink R, Heier JS. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology* 2014 Jan;121(1):193-201
2. Deissler HL, Deissler H, Lang GK, Lang GE. VEGF but not PIGF disturbs the barrier of retinal endothelial cells. *Exp Eye Res* 2013 Oct;115:162-71
3. Ohno-Matsui K, Yoshida T, Uetama T, Mochizuki M, Morita I. Vascular endothelial growth factor upregulates pigment epithelium-derived factor expression via VEGFR-1 in human retinal pigment epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2003 Apr 11;303(3):962-7
4. 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 Jun;15(2):171-85
5. Yu L, Liang XH, Ferrara N. Comparing protein VEGF inhibitors: In vitro biological studies. *Biochem Biophys Res Commun* 2011 May 6;408 (2):276-81
6. Yang J, Wang X, Fuh G, Yu L, Wakshull E, Khosraviani M, Day ES, Demeule B, Liu J, Shire SJ, Ferrara N, Yadav S. Comparison of binding characteristics and in vitro activities of three inhibitors of vascular endothelial growth factor A. *Mol Pharm* 2014 Oct 6;11(10):3421-30
7. Stewart MW, Rosenfeld PJ. Predicted biological activity of intravitreal VEGF Trap. *Br J Ophthalmol* 2008 May;92(5):667-8.
8. 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 Dec;119(12):2537-48.
9. Krohne, T.U., Liu, Z., Holz, F.G. & Meyer, C.H. Intraocular pharmacokinetics of ranibizumab following a single intravitreal injection in humans. *Am. J. Ophthalmol.* 154, 682-686 (2012).
10. Muether PS, Hermann MM, Viebahn U, Kirchhof B, Fauser S. Vascular endothelial growth factor in patients with exudative age-related macular degeneration treated with ranibizumab. *Ophthalmology*. 2012 Oct;119(10):2082-6.
11. Fauser S, Schwabecker V, Muether PS. Suppression of intraocular vascular endothelial growth factor during aflibercept treatment of age-related macular degeneration. *American Journal of Ophthalmology*. 2014 Sep;158(3):532-6.
12. Ferrara N, Damico L, Shams N, Lowman H, Kim R. Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006 Oct;26(8):859-70.

13. Ikuno Y. et al.: Intravitreal Aflibercept Injection in Patients with Myopic Choroidal Neovascularization: The MYRROR Study. *Ophthalmology* 122(6) 1220-7 (2015)
14. Wolf S. et al.: RADIANCE: A Randomized Controlled Study of Ranibizumab in Patients with Choroidal Neovascularization Secondary to Pathologic Myopia. *Ophthalmology* 121(3) 682-692.e2 (2014)

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

Datum	22.03.2016
Stellungnahme zu	Aflibercept (Eylea®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch / Dr. Sebastian Werner</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. März 2016 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für das neue Anwendungsgebiet des Wirkstoffs Aflibercept (Eylea®) von Bayer Vital GmbH veröffentlicht.</p> <p>Die Nutzenbewertung bezieht sich auf das neue Anwendungsgebiet zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen choroidalen Neovaskularisation (mCNV) bei Erwachsenen.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA den Wirkstoff Ranibizumab fest.</p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Bewertung zur Schlussfolgerung, dass ein Zusatznutzen für Aflibercept nicht belegt ist, da keine relevanten Studien vorgelegt wurden. Auch seitens des Herstellers wird ein Zusatznutzen in Ermangelung geeigneter Studien zum direkten oder indirekten Vergleich gegenüber Ranibizumab nicht beansprucht.</p>	
<p><b>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist intransparent</b></p> <p>Generell ist anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar transpa-</p>	<p>Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>Die Herleitung der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist mit Bekanntmachung des Beschlusses den Tragenden Gründen zu entnehmen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>rente und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherche-Strategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die Herleitung der abschließenden Definition der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht hinreichend erklärt bzw. begründet wurde.</p> <p>Dabei geht es insbesondere um die Auslegung des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“</p> <p>Um die Entscheidung des G-BA nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme



## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

## gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Aflibercept (neues AWG)

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 11. April 2016  
von 11.01 Uhr bis 11.30 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Johnson

Herr Jülich

Herr Tilly

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

Frau Dr. Gartner-Freyer

Herr Dr. Rose

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)**, für den **Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V. (BVA)** und für die **Retinologische Gesellschaft:**

Herr Prof. Dr. Ziemssen

Herr PD Dr. Krohne

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

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11.01 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen beim Gemeinsamen Bundesausschuss im Unterausschuss Arzneimittel zur heutigen mündlichen Anhörung zu Aflibercept, neues Anwendungsgebiet.

Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG, Stand 26.02.2016, zu der Sie Stellung genommen haben. Stellungnahmen sind eingegangen von Bayer Vital GmbH als pharmazeutischem Unternehmer, dann von Novartis Pharma GmbH, dem pharmazeutischen Unternehmer, der die zweckmäßige Vergleichstherapie vertreibt, dann von der DOG und vom Berufsverband der Augenärzte Deutschlands – beide haben eine gemeinsame Stellungnahme abgegeben – sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Ich begrüße zur heutigen Anhörung zunächst Herrn Dr. Johnson, Herrn Jülich und Herrn Tilly von Bayer, dann Herrn Privatdozent Dr. Krohne und Herrn Professor Ziemssen für die DOG und den BVA, dann Frau Dr. Gartner-Freyer und Herrn Dr. Rose von Novartis und Herrn Dr. Rasch und Herrn Dr. Werner vom vfa. – Alle vollzählig.

Die Regularien sind Ihnen bekannt: Wir führen Wortprotokoll. Deshalb bitte jeweils Namen und entsendende Institution bzw. entsendendes Unternehmen nennen, bevor Sie das Wort ergreifen.

Für die heutige mündliche Anhörung gibt es aus meiner Sicht drei Punkte, über die wir intensiver sprechen müssten jenseits dessen, was Sie ansprechen wollen und selbstverständlich ansprechen dürfen. Das ist zum einen die Frage der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Zulassungsstudie auf den deutschen Versorgungskontext, dann die Frage, ob wir bei den zugrundeliegenden Patientenzahlen möglicherweise Über- oder Unterschätzungen haben, und dann die Frage des Stellenwerts von Aflibercept im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet; das ist eine Fragestellung, auf die auch in den verschiedenen Stellungnahmen eingegangen worden ist und die zentraler Gegenstand der heutigen Diskussion sein sollte.

Mein Vorschlag: Zunächst erhält der pU die Gelegenheit, noch einmal kurz aus seiner Sicht die wesentlichen Gesichtspunkte, die von ihm auch schriftlich vorgetragen wurden, hier vorzutragen. Dann würden wir in eine Frage- und Antwortrunde eintreten. – Herr Tilly, bitte schön.

**Herr Tilly (Bayer Vital):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Vielen Dank für die Begrüßung und die einleitenden Worte. Meine Damen und Herren, wir freuen uns, dass wir heute mit Ihnen über eine weitere Indikation von Eylea<sup>®</sup> sprechen können, und zwar der myopen choroidalen Neovaskularisation. Ich werde das gleich der Einfachheit halber auch als mCNV oder myope CNV abkürzen; das ist im Sprachgebrauch ein bisschen einfacher.

Bevor ich jedoch in die Inhalte einsteige, möchte ich die Gelegenheit nutzen, um kurz meine Kollegen vorzustellen, die mitgereist sind: Herr Jülich zu meiner Linken ist Gesundheitsökonom bei Bayer Vital. Herr Dr. Johnson ist Augenarzt in der medizinischen Abteilung bei Bayer Vital. Mein Name ist Jan-Christoph Tilly, ich war verantwortlich für die Erstellung des Dossiers in der Indikation, über die wir uns heute unterhalten.

Inhaltlich möchte ich zunächst kurz auf das Krankheitsgebiet eingehen, mit dem wir uns heute beschäftigen. Dann möchte ich auf zwei Punkte zu sprechen kommen, die Herr Hecken eben auch genannt hat, die, wie wir finden, wichtig sind und die wir mit Ihnen heute diskutieren wollen: zum einen der Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und die Größe der GKV-Zielpopulation.

Vorab zum Krankheitsbild. Wie eingangs gesagt, sprechen wir heute über Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen choroidalen Neovaskularisation. Bei dieser Erkrankung handelt es sich um eine Gefäßneubildung im Auge aufgrund einer pathologischen Myopie, also einer krankhaften Kurzsichtigkeit. Die krankhafte Kurzsichtigkeit oder pathologische Myopie ist in der Regel gekennzeichnet durch ein exzessives Längenwachstum des Augapfels, das die Aderhaut und die Netzhaut einer so hohen Spannung aussetzt, dass es zu Rissen in den betroffenen Geweben kommen kann. Im Verlaufe der sich daran anschließenden Wundheilung können dann krankhafte Gefäße, die zu Blutung und Flüssigkeitsaustritt neigen, aus der Aderhaut unter die Netzhaut einwachsen. Wenn sich dann die Flüssigkeit, die diese Gefäße ausschütten, am Zentrum der Makula, dem Punkt des schärfsten Sehens, sammelt, führt dies unweigerlich zu einer Verschlechterung der Sehfähigkeit und im schlimmsten Fall, unbehandelt, zur Erblindung der betroffenen Patienten. Die myope CNV ist dabei die häufigste Komplikation einer pathologischen Myopie. Weil die Prognose dieser Erkrankung so schlecht ist, wird empfohlen, jeden Betroffenen mit einer aktiven mCNV möglichst frühzeitig zu behandeln, um langfristig irreversible Schäden und Erblindung vermeiden zu können.

Die Frage ist jetzt: Wie ist der Zusatznutzen von Aflibercept in dieser Indikation? Wir haben in der Zulassungsstudie MYRROR die Wirksamkeit und Sicherheit von Aflibercept bei der Behandlung einer mCNV nachweisen können. In dieser Studie wurde Aflibercept gegenüber einer Scheinbehandlung getestet, weil zum Zeitpunkt der Studienplanung die in diesem Verfahren festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie Ranibizumab noch nicht für die mCNV zugelassen war. Da wir über keine direkten Vergleichsstudien verfügen und auch keinen validen indirekten Vergleich durchführen konnten, war es uns nicht möglich, in diesem Verfahren den Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber Ranibizumab nachzuweisen.

Zuletzt noch kurz zur Größe der Patientenpopulation, also dazu, wie viele Patienten eigentlich von einer mCNV betroffen sind. Hier haben wir in diesem Verfahren die bestverfügbare Evidenz zur Prävalenz der pathologischen Myopie und der mCNV ausgewertet. Dabei haben wir zwei Studien identifiziert, die stark von den ansonsten recht robusten Daten anderer Studien abweichen und deren Berücksichtigung die Obergrenze der Prävalenz auf über 200.000 Patienten angehoben hätte. Das hätte im Umkehrschluss bedeutet, dass mehr Patienten an einer pathologischen Myopie erkrankt wären als an einem diabetischen Makulaödem oder an einer altersbedingten Makuladegeneration. Das widerspricht unseren Erfahrungen aus der klinischen Praxis, weshalb wir im weiteren Zuge der Plausibilisierung dieser Größe diese beiden Studien als Ausreißer aus der Bewertung ausgeschlossen haben.

Das IQWiG bemängelt unsere Eingrenzung auf Basis der klinischen Erfahrung und weist darauf hin, dass, berücksichtigt man die Unsicherheiten, die tatsächliche Prävalenz und Größe der GKV-Zielpopulation weit größer sein könnte als von uns angegeben. In diesem Zusammenhang möchte ich darauf hinweisen, dass in der wissenschaftlichen Literatur im Allgemeinen Einigkeit darüber besteht, dass es sich bei der mCNV um eine verhältnismäßig seltene Erkrankung handelt. Wir sind der Meinung, dass es allgemein anerkannt ist, dass wesentlich weniger Patienten an einer mCNV erkrankt sind als zum Beispiel an einem diabe-

tischen Makulaödem oder an einer altersbedingten Makuladegeneration. Vor diesem Hintergrund sind wir der Meinung, dass die Berücksichtigung der Erfahrung aus der klinischen Praxis bei der Behandlung einer mCNV ein zusätzlicher adäquater Schritt ist hin zur Plausibilisierung unserer Ergebnisse, und bleiben bei der Annahme, dass die von uns angegebene Spanne von 27.500 bis rund 80.000 Patienten eine adäquate Annäherung an die tatsächliche GKV-Zielpopulation darstellt.

Damit möchte ich schließen, bedanke mich für Ihre Aufmerksamkeit und freue mich auf die weitere Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – Ich schaue in die Runde: Fragen? – Bitte schön, Herr LangHeinrich.

**Herr Dr. LangHeinrich:** Ich habe eine Verständnisfrage. Aflibercept wird im Allgemeinen einmal angewendet, wenn es nicht funktioniert, gibt es gegebenenfalls eine zweite Injektion. Die maligne Myopie aber bleibt als Krankheit doch lebenslang bestehen.

**Herr Dr. Johnson (Bayer Vital):** Das ist so weit korrekt. Die Behandlung wird laut Fachinformation mit einer Injektion begonnen, kann aber bei Persistenz der CNV bzw. bei Persistenz der Symptomatik fortgeführt werden. Das Auge bleibt natürlich myop, wir können mit der Behandlung die Myopie nicht heilen. Wir behandeln aber auch nicht die Myopie, sondern nur die neugebildeten Gefäße und die daraus folgenden Sehverschlechterungen durch Blutungen oder Flüssigkeitsausschwitzungen.

**Herr Dr. LangHeinrich:** Aber es bilden sich doch im zeitlichen Verlauf wieder neue Gefäße, denn die maligne Myopie ist die Grundlage für diese Gefäßneubildung. Sie behandeln diese neugebildeten Gefäße – das ist korrekt –, aber die maligne Myopie besteht weiter fort, und es ist doch eigentlich damit zu rechnen, dass dasselbe Problem wieder auftaucht.

**Herr Dr. Johnson (Bayer Vital):** Es ist korrekt, dass das Auge natürlich hoch myop bleibt und dass eine CNV zum Beispiel auch an anderer Stelle wieder auftreten kann. Das wäre dann aber ein Wiederauftreten des Krankheitsbildes oder eine Wiedermanifestation, die natürlich auch entsprechend wieder behandelt werden müsste, aber erst, wenn es wieder auftritt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe eine Frage zu einem anderen Punkt, nämlich zur Übertragbarkeit. Ungeachtet der Tatsache, dass es ja eine placebokontrollierte Studie war, ist das ja von Interesse. Kann ich darauf jetzt umschwenken oder ist noch Diskussion?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, machen Sie.

**Frau Dr. Müller:** Gut. – Ich habe eine Frage an die Vertreter der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft. Sie hatten das ja auch in Ihrer Stellungnahme angesprochen und hatten gewisse Zweifel, ob die Population als adäquat für den deutschen Versorgungskontext angesehen werden kann. Ich meine, dass die Prävalenz und die Inzidenz im asiatischen Raum höher sind, ist ja klar. Das kommt bei uns vielleicht auch, wenn man ein bisschen mehr Wert auf die Bildung der jungen Menschen legt. Aber höhere Prävalenz bei einem Krankheitsbild, das insbesondere durch einen verlängerten Augapfel geprägt ist, wäre für mich jetzt kein

Grund, von einer Nichtübertragbarkeit auszugehen. Meine Frage an die Fachgesellschaft oder vielleicht auch an den Unternehmer ist: Gibt es medizinische Gründe? Gibt es irgendwelche Gründe – Pharmakogenetik – oder ist etwas bekannt, dass da irgendetwas anders läuft mit Stoffwechsel-Wechselwirkung oder irgendetwas in der Art, sodass man davon ausgehen könnte, dass das eben nicht übertragbar wäre?

**Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG/BVA/Retinologische Gesellschaft):** Wir haben das auch deshalb bewusst angesprochen, weil wir es nicht sicher sagen können. Es ist so, dass es im Umfeld der Netzhauterkrankungen durchaus Beispiele dafür gibt, bei denen insbesondere der genetische Hintergrund eine Rolle spielt. Es ist nicht so, dass sich das asiatische Auge vom kaukasischen oder europäischen Auge nur rein vom Kosmetischen her unterscheidet. Es gibt durchaus Krankheitsbilder wie zum Beispiel die Chorioretinopathia centralis serosa, die in Asien einen ganz anderen klinischen Phänotyp hat als in Deutschland. Die Häufigkeit der Myopie, also die Prävalenz, ist ja nur ein Punkt, entscheidend ist die Frage, welche Indizien wir haben, jetzt von der anderen Perspektive aus betrachtet, dass Aflibercept gleichwertig ist mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Da sehen wir durchaus Verzerrungspotential – ich sage das Wort ungern, weil es sonst eigentlich Herrn Kaiser von IQWiG zusteht – oder Möglichkeiten für Verzerrungspotenzial, und wir waren überrascht, dass es nicht angesprochen wurde. Uns geht es ganz sicher nicht allein darum, dass wir Studien auch gerne in Europa angesiedelt sehen, sondern aus unserer Sicht ist es rein wissenschaftlich problematisch, dass man jetzt diesen Umkehrschluss wagt.

Wir haben außerdem eine andere Situation, weil sich in Europa und Deutschland die photodynamische Therapie als Standardtherapie für die myope CNV etabliert hat. Man muss zwar sagen, dass sich diese über kurze Zeiträume, über ein bis zwei Jahre, als wirksam erwiesen hat, aber über längere Zeiträume haben die Patienten leider Atrophien entwickelt, sodass da die Wirksamkeit, abgesehen von Einzelfällen, langfristig durchaus bezweifelt werden muss. Auch deshalb muss man das natürlich infrage stellen: Wir haben jetzt die Situation, dass wir einfach eine Scheinbehandlung als Vergleich haben, sodass diese Studie als solche aus wissenschaftlicher Sicht irgendwie im luftleeren Raum hängt und nicht in direkten Kontext gesetzt werden kann zu anderen vorhandenen Vergleichstherapien.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Frau Müller?

**Frau Dr. Müller:** Sie haben jetzt insgesamt etwas zur Studie gesagt und viele Aspekte angesprochen. Mir ging es eigentlich bloß um das Medizinische, also ob es irgendeinen medizinisch bekannten Faktor gibt. Eigentlich geht man ja erst einmal von einer Übertragbarkeit aus, wenn nicht bekannt ist, dass es wirkliche medizinische Gründe gibt, die dagegen sprechen; zumindest würde ich das so sehen.

Ich habe Sie jetzt so verstanden, dass Sie Zweifel haben, weil es in benachbarten Anwendungsgebieten solche Fälle gab, wo es Unterschiede gibt, aber dass es in dieser konkreten Situation bei der hochgradigen Myopie im Moment nicht bekannt ist, sondern dass da sozusagen Unsicherheiten sind. Habe ich Sie da richtig verstanden?

**Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG/BVA/Retinologische Gesellschaft):** Es ist richtig, es gibt keine Rationale dafür. Auf der anderen Seite gibt es im Alltag schon konkrete Beispiele dafür. Wir haben zum Beispiel als wichtige Differenzialdiagnose zur choroidalen Neovaskularisation die Entität der polypoidalen Vaskulopathie, abgekürzt PCV, die in Asien wesentlich

häufiger ist. Wir haben Patienten, die 65 oder 70 Jahre alt sind, wo es durchaus schwierig ist, zu unterscheiden: Handelt es sich um eine altersabhängige Makuladegeneration oder um eine myope CNV? Also da kann man nicht einfach sagen, dass die Myopie oder das Alter das entscheidende Kriterium ist. Wir haben in dieser Gruppe auch die PCV als Differenzialdiagnose, die aber wieder wesentlich häufiger im asiatischen Raum ist, sodass man da einfach vorsichtig sein muss. Es gibt also die Möglichkeit, dass diese Studie einfach hinsichtlich der Aussagen in Bezug auf die Wirksamkeit nicht ganz auf ein deutsches und kaukasisches Kollektiv übertragbar ist.

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

**Frau Dr. Müller:** Mögliche Differenzialdiagnosen, die häufiger in Asien auftreten und nicht immer sicher abgrenzbar sind, könnten also dazu führen, dass eine Teilpopulation in Asien sozusagen eine andere Diagnose hätte. Das ist das, was ich jetzt verstanden habe. – Vielen Dank.

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

**Herr Dr. Johnson (Bayer Vital):** Ich würde auch noch gerne auf die Frage von Frau Müller eingehen. Zum einen war die Frage der Übertragbarkeit der asiatischen Studienpopulation auf die Gegebenheiten in der Europäischen Union natürlich auch Bestandteil des Zulassungsverfahrens. Das haben wir mit der EMA auch diskutiert. Wir haben insbesondere auch Untersuchungen zum Bridging der therapeutischen Effizienz der Anti-VEGF-Therapie mit Aflibercept durchgeführt anhand der anderen Studiendaten, aus denen sich im Übrigen nicht ergibt, dass asiatische Populationen anders auf eine Anti-VEGF-Therapie mit Aflibercept reagieren als andere Populationen.

Ein weiterer Punkt. Natürlich gibt es Differenzialdiagnosen. Das Beispiel der PCV wäre aber bei der Behandlung mit Aflibercept durchaus im Behandlungsgebiet AMD anzusiedeln und wäre durch dieses Indikationsgebiet mit abgedeckt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, Frau Müller? – Dann Herr Krohne, bitte.

**Herr PD Dr. Krohne (DOG/BVA/Retinologische Gesellschaft):** Ich wollte noch einmal auf die auch in unserer Stellungnahme angesprochene Differenzierung Prävalenz/Inzidenz eingehen, weil wir jetzt ja weitestgehend über Prävalenzen diskutieren. Zu beachten ist, dass diese Erkrankung – das war ja auch der Anfangskommentar über den Verlauf oder die Häufigkeit von CNV bei Myopie insgesamt – natürlich bestehen bleibt, auch die CNV vernarbt, bleibt bestehen. Die Prävalenz ist also hoch, aber die akute Phase, das Zeitfenster, wann mit Anti-VEGF behandelt werden könnte, ist recht beschränkt.

Die Prävalenzzahlen können uns wohl nicht wirklich weiterhelfen, sondern wir müssen auf die Inzidenzen blicken. Das erklärt dann vielleicht auch diese arge Diskrepanz zwischen den Prävalenzzahlen und den auch in unserem Gutachten vorgestellten Zahlen, die man nach Befragungen – sie sind zwar offiziell nicht veröffentlicht, liegen aber doch vor – unter Augenärzten als Behandlungszahlen bei Myopie kennt. Dieses Zeitfenster ist halt relativ kurz, und danach, unbehandelt oder auch nach einer Behandlung, geht die Erkrankung, also die CNV, nicht die Myopie, in ein Vernarbungsstadium über, wo sie inaktiv ist und eine Therapie nicht mehr indiziert ist.

Es kann also durchaus sein, dass die Prävalenzzahlen vergleichsweise hoch sind, dass aber die Zahlen, die an Patienten zu erwarten sind, die wirklich pro Jahr in Deutschland behandelt werden müssen, doch sehr viel geringer sind. Die Zahlen, wie sie aus den Befragungen der ophthalmologischen Fachgesellschaften hervorgegangen sind, hatten wir im Gutachten genannt; die gingen so bis an die 2.000 als Obergrenze.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Skavron.

**Frau Skavron:** Sie hatten die Frage, die ich stellen wollte, gerade schon beantwortet. Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Gut, das ist ja dann effizient. – Herr Kaiser, der Patentinhaber für das Wort „Verzerrungspotential“.

**Herr Dr. Kaiser:** Sehr interessant, ja. Vielen Dank, das werde ich auf jeden Fall als Patent anmelden. Damit hätte ich jetzt schon viel Geld verdient während der frühen Nutzenwertung. – Ich habe zu einem anderen Punkt, der in mehreren Stellungnahmen angesprochen worden ist, eine Anmerkung, und zwar ist das die laufende Studie zu Ranibizumab, die aus Sicht der Bayer AG und auch der Ophthalmologischen Gesellschaft und, wie ich glaube ich, auch der Firma Novartis selbst nicht innerhalb des Anwendungsgebietes liegt, weil mCNP-Patienten ausgeschlossen sind. Das kann man aufgrund des vorgelegten Studienregistereintrags bei der EudraCT nachvollziehen. Der Hinweis an die Novartis AG wäre vielleicht, dass der Eintrag in *clinicaltrials.gov* das nicht nachvollziehen lässt; da sind die entsprechenden Einschlusskriterien ganz anders beschrieben. Insofern wäre es, glaube ich, sinnvoll, wenn Sie da auf Konsistenz zwischen den Studienregistereinträgen achten würden, damit nicht die nächste Institution auch diese Studie als potentiell relevant bezeichnet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke für den Hinweis, Herr Kaiser. – Weitere Fragen? – Herr Ziemssen, bitte.

**Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG/BVA/Retinologische Gesellschaft):** Nur noch eine ganz kurze Anmerkung. Das eine sind ja die Inzidenzzahlen, wie viele Patienten es sind, das andere ist die wichtige Frage, wie viele Behandlungen dann pro Patient erforderlich sind. Zu den Patientenzahlen muss man sagen – das hatte Herr Krohne schon sehr gut erläutert –: Zum Glück ist es nicht so, dass alle Kurzsichtigen betroffen sein können, sondern eben wirklich nur die Subgruppe der Patienten mit pathologischer Myopie. Die meisten, die hier im Raum sitzen, haben schon den Fehler gemacht und haben, indem sie ein Hochschulstudium abgeschlossen haben, ihr Risiko, myop zu werden, um Faktor 30 erhöht. Aber eine Kurzsichtigkeit von über 6,5 ist dann zum Glück doch relativ selten, die Häufigkeit liegt unter 2 Prozent.

Wenn jemand eine myope CNV entwickelt, gehen die Studien im Moment davon aus, dass ein Ansprechen, also das Erreichen des inaktiven Stadiums, erfreulicherweise nach drei bis vier Behandlungen erreicht ist. Das ist natürlich eine Verteilungsanalyse, das ist ein Mittelwert, aber das ist natürlich auch ganz wichtig zu differenzieren von der Makuladegeneration, von der PCV oder anderen Indikationen, wo wir doch immer mehr merken, dass dies eher chronische Erkrankungen sind. Und ein ganz erheblicher Anteil von 30, 40 Prozent der Patienten braucht sogar fast dauerhaft monatlich Behandlung. Das ist für die Betroffenen recht erfreulich und entlastet hier natürlich auch das Gesundheitssystem.



**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Ziemssen. – Herr Tilly, bitte.

**Herr Tilly (Bayer Vital):** Ich möchte in diesem Zusammenhang nur kurz darauf hinweisen, dass genau das, was Herr Ziemssen gerade angesprochen hat – diese Verteilung –, auf unserem Label abgebildet ist: Hier spricht man ja von 1 bis 12 möglichen Injektionen im gesamten Behandlungszeitraum, was unter den VEGF-Inhibitoren gleichwertig zugeteilt ist. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke für die Klarstellung. – Weitere Fragen? – Herr Gehring, bitte.

**Herr Gehring:** Ich möchte gerne eine Nachfrage an Herrn Professor Ziemssen richten, der ja sagte, dass bei der myopen CNV im Schnitt drei bis vier Injektionen erforderlich werden. In welchen zeitlichen Abständen spielt sich dies ab? Welches sind derzeit nach ärztlicher Erfahrung die Kriterien für das Einhalten einer Therapiepause für eine Wiederaufnahme der Behandlung oder für eine Fortsetzung der Behandlung? Gibt es Unterschiede zwischen Aflibercept und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, was die Häufigkeit erforderlicher Injektionen bzw. die Injektionsintervalle anbelangt?

**Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG/BVA/Retinologische Gesellschaft):** Es ist so, dass die Wiederbehandlung momentan nach morphologischen Kriterien erfolgt. Hinsichtlich der Indikationen Makuladegeneration und diabetisches Makulaödem läuft ja im Moment das Verfahren der Nutzenbewertung für das OCT. Es ist auch bei der myopen CNV so, dass man sehr schön anhand der Flüssigkeit über der Membran und der Netzhautdicke über der Membran das Ansprechen und die Aktivität festmachen kann.

Auf der anderen Seite ist auch die Befragung der Betroffenen ein wichtiger Faktor, weil man sich – im Gegensatz zu anderen Indikationen – recht zuverlässig darauf verlassen kann, dass die Beschwerden von diesen kurzsichtigen Menschen recht genau und früh bemerkt werden. Das ist nicht allein der Tatsache geschuldet, dass es sich häufig noch um junge und berufstätige Menschen handelt, die differenzierter sind, sondern es spielen sehr wahrscheinlich andere optische Faktoren eine Rolle, dass gerade die subfoveale oder nah der Fovea gelegene Membran dort einfach früher und klarer zu Beschwerden führt. Deshalb ist ein wichtiger Faktor, der über die morphologische Diagnostik hinausgeht, die in der technischen Durchführung bei einem sehr langen und kurzsichtigen Augen gar nicht so einfach ist, durchaus auch die Rückmeldung der Betroffenen, ob eine Sehverbesserung und Stabilisierung stattgefunden hat. Insbesondere spielt das dann eine wichtige Rolle in der Früherkennung möglicher Rezidive.

Eine Aussage bzw. einen Vergleich zwischen den einzelnen Präparaten traue ich mir – ganz ehrlich – zum jetzigen Stand nicht zu, ganz einfach deshalb, weil wir für Aflibercept noch keine Erfahrung im praktischen Einsatz haben. Die Augenärzte sind zwar manchmal vorne mit dabei, wenn es um Off-Label-Therapien geht, aber das spielt sich dann häufig in anderen Preissegmenten ab. Leider fehlen aber noch Daten aus einer Studie, die wir dazu bräuchten. Aber was noch nicht ist, kann ja noch kommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Fragen sehe ich keine. Dann habe ich noch eine Frage an Novartis. Sie hatten Punkte angesprochen, die auch schon von

den Fachgesellschaften adressiert worden sind, hinsichtlich Wirkstärke und Wirkdauer von Aflibercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sie haben auch darauf hingewiesen, dass die Bildungsaffinitätsunterschiede unklar in ihrer Einordnung und Bewertung sind, und Sie haben die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Zulassungsstudie auf den deutschen Versorgungskontext infrage gestellt. Das ist ja alles diskutiert worden. Möchten Sie dazu noch ergänzend etwas vortragen? – Herr Rose, bitte.

**Herr Dr. Rose (Novartis Pharma):** Im Grunde müssen wir dazu nichts weiter vortragen. Uns war wichtig, deutlich zu machen, dass es keine Arbeiten zu Wirkdauer und Wirkstärke gibt, die sehr deutlich darauf hinweisen, dass Aflibercept hier länger oder stärker wirken würde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann hatte der vfa die Herleitung der zVT kritisiert, die als nicht ausreichend begründet angesehen worden ist. Möchten Sie dazu etwas sagen?

(Herr Dr. Rasch schüttelt den Kopf)

– Nein. Dann nehmen wir das einfach so. Ich versuche, die Stunde vollzumachen, aber das gelingt mir nicht.

(Heiterkeit)

Herr Ziemssen, wollen Sie noch? Sie könnten uns noch so allgemein auf den letzten Stand der Technik bringen. – Nein. Dann sind wir soweit durch. Es gibt keine weiteren Fragen. Wir nehmen also mit: Patentschutz für Herrn Kaiser, Unternehmer beansprucht keinen Zusatznutzen, über die Patientenzahlen müssen wir noch einmal sprechen.

Das letzte Wort hat der pharmazeutische Unternehmer, sofern gewünscht. – Herr Tilly, bitte schön.

**Herr Tilly (Bayer Vital):** Erst einmal bedanke ich mich natürlich für die angeregte Diskussion, die wir hier zu Zusatznutzen, Wirkdauer und Patientenzahlen hatten. Wir alle verstehen, auch bezüglich der Inzidenz/Prävalenzen, die Unsicherheiten, die im Raume stehen, und sind da offen für die Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann können wir an dieser Stelle Schluss machen. Wir werden das abzuwägen haben und die entsprechende Entscheidung treffen.

Danke, dass Sie da waren. Die Anhörung ist beendet.

Schluss der Anhörung: 11.30 Uhr

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

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

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

**Vorgang: Aflibercept**

Stand: April 2015

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

### Aflibercept [myope CNV]

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

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	siehe Tabelle II. „Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschluss vom 7. November 2007 über eine Änderung in Anlage 1 der Richtlinie „Methoden vertragsärztliche Versorgung“:  <i>„11. Photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin bei subfovealer chorioidaler Neovaskularisation (CNV) aufgrund von pathologischer Myopie mit bestkorrigiertem Visus von mindestens 0,2 bei der ersten Indikationsstellung und einer Läsionsgröße von max. 5400 µm.“</i>
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Aflibercept S01LA05 Eylea®	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen choroidalen Neovaskularisation (myope CNV) bei Erwachsenen
Ranibizumab S01LA04 Lucentis®	Lucentis wird angewendet bei Erwachsenen zur: <ul style="list-style-type: none"> <li>- [...]</li> <li>- Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge einer chorioidalen Neovaskularisation (CNV) aufgrund einer pathologischen Myopie (PM)</li> </ul>
Verteporfin S01LA01 Visudyne®	Visudyne ist anzuwenden für die Behandlung von <ul style="list-style-type: none"> <li>- Erwachsenen mit exsudativer (feuchter) altersbezogener Makuladegeneration (AMD) mit vorwiegend klassischen subfovealen chorioidalen Neovaskularisationen (CNV)</li> </ul> sowie für <ul style="list-style-type: none"> <li>- Erwachsenen mit subfovealen CNV infolge pathologischer Myopie.</li> </ul>

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

# Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

## Inhalt

<u>Indikation für die Recherche bei Aflibercept (Eylea®):</u> .....	70
<u>Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:</u> .....	70
<u>Systematische Recherche:</u> .....	70
<u>IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse</u> .....	72
<u>Beschlussfassung des Gemeinsamen Bundesausschusses</u> .....	72
<u>Leitlinien</u> .....	81
<u>Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren</u> .....	82
<u>Primärstudien</u> .....	86
<u>Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:</u> .....	89
<u>Literatur:</u> .....	91

### Indikation für die Recherche bei Aflibercept (Eylea®):

Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen choroidalen Neovaskularisation (myope CNV) bei Erwachsenen.

### Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Für das Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel, s. Unterlage zur Beratung in AG: „Übersicht zVT, Tabelle II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

### Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „**myope choroidale Neovaskularisation**“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 02.04.2015 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, TRIP. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien (z.B. NICE, SIGN). Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Zudem wurde die Studie RADIANCE in der Evidenzsynopse ergänzend dargestellt, da diese Studie u.a. die Evidenzgrundlage von NICE 2013 darstellt sowie in der Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Be-

rufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zur Therapie der chorioidalen Neovaskularisation bei Myopie adressiert wird.

Die Recherche ergab **47** Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Davon wurden **25** Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab dies **11** Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Ergänzend wurden zwei Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren identifiziert und eingeschlossen (CADTH, 2015; Pauleikhoff, 2014).

#### Abkürzungen

ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

## IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse

<p><b>G-BA, 2007: [2]</b>  Photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin bei</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chorioidaler Neovaskularisation (CNV) aufgrund hoher Myopie</li> <li>• rein okkulten subfoveolärer CNV bei altersabhängiger Makulopathie</li> <li>• juxtafoveolärer CNV</li> <li>• sekundärer CNV nach Chorioretinitis unklarer Genese</li> </ul> <p>Zusammenfassender Bericht des Unterausschusses "Ärztliche Behandlung" des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Bewertung gemäß § 135 Abs. 1 SGB V</p>	<p style="text-align: center;">Beschlussfassung des Gemeinsamen Bundesausschusses</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss nimmt die Photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin auch bei folgenden zusätzlichen Indikationen in die vertragsärztliche Versorgung in die Anlage A (Anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden) der BUB-Richtlinien unter der Nr. 11 auf:</p> <p>Photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin bei</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. subfovealer chorioidaler Neovaskularisation (CNV) aufgrund von pathologischer Myopie mit bestkorrigiertem Visus von mindestens 0,2 bei der ersten Indikationsstellung und einer Läsionsgröße von max. 5400 µm.</li> <li>2. subfovealer okkulten CNV ohne klassischen Anteil aufgrund von altersabhängiger feuchter Makuladegeneration (AMD) mit bestkorrigiertem Visus von mindestens 0,2 bei der ersten Indikationsstellung und einer Läsionsgröße von max. 5400 µm sowie <ul style="list-style-type: none"> <li>- mit Verschlechterung durch Hämorrhagie bei CNV oder</li> <li>- Verschlechterung innerhalb der letzten 3 Monate mit entweder <ol style="list-style-type: none"> <li>a) visuell: Verlust von mindestens 5 Buchstaben bzw. einer Zeile auf der ETDRS-Tafel</li> <li>oder</li> <li>b) anatomisch: Zunahme der Läsion um mindestens 10%.</li> </ol> </li> </ul> </li> </ol> <p>Auszuschließen von der Therapie mit PDT sind Patienten mit einem Krankheitsbild gemäß Nr. 2, bei denen eine Läsionsgröße größer vier Papillenflächen und ein Visus größer oder gleich 0,4 vorliegen.</p> <p>Die Anerkennung erfolgt auf Grundlage von Studienergebnissen der Evidenzklasse Ib gemäß BUB-Richtlinie.</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss hält es für erforderlich, die PDT bei diesen Indikationen in spätestens drei Jahren erneut gemäß § 135 Abs. 1 SGB V zu überprüfen.</p>
<p><b>G-BA, 2007: [3]</b></p> <p>Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Anlage I „Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden“ zur Photodynamischen Therapie</p>	<p><b>Fazit:</b></p> <p>Durch eine am 05.06.2007 erfolgte Rücknahme der europaweiten arzneimittelrechtlichen Zulassung durch die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) für die Indikation der rein okkulten CNV ohne klassischen Anteil bei altersbedingter Makuladegeneration (AMD) aufgrund von neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen (VIO-Studie), nach denen der zuvor gegebene Wirksamkeitsbeleg nicht mehr als sicher gegeben angesehen werden kann, ist zwingend eine Anpassung der Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses notwendig geworden.</p> <p>Die Nummer 11 der Anlage I der Richtlinie „Methoden vertragsärztliche Versorgung“ wird daher entsprechend des Beschlusses unter Streichung der darin enthaltenen Ziffer 2 neu gefasst und enthält fortan nur noch die Vorgaben für die Indikation der CNV infolge hoher Myopie.</p>



## Cochrane Reviews

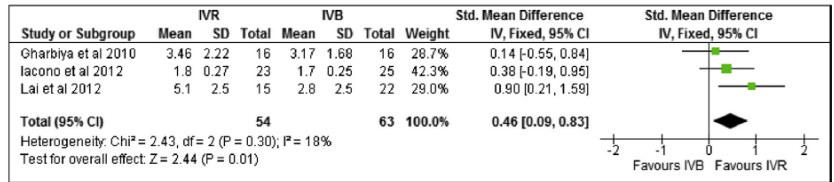
Der Suchzeitraum der CR wurde nicht auf die letzten 5 Jahre beschränkt.

<p><b>Virgili, 2005: [7]</b> Laser photocoagulation for choroidal neovascularisation in pathologic myopia (Review)</p>	<p>1. Fragestellung The primary objective of this review was to examine the effects of laser photocoagulation for CNV associated with pathologic myopia. A secondary objective was to compare the effects of different photocoagulation techniques.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Participants in the trials were people affected by choroidal neovascularisation (CNV) due to pathologic myopia.</p> <p>Vergleich: photocoagulation with observation or comparing different photocoagulation techniques</p> <p>Endpunkte: primary outcomes: (1) Visual acuity. This is usually measured with a standard chart, the ETDRS (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study) chart, and scored in letters. (2) Contrast sensitivity. This is usually measured with the Pelli-Robson chart. Secondary outcomes: <i>Functional outcomes</i> ((1) Reading ability measured with any reading chart. To pool data, measures were converted in logMAR for reading acuity. Reading speed was considered as the logarithm of the number of words read in a minute. (2) Performance in real-world or laboratory vision-related tasks other than reading. (3) Score obtained with QOL vision-specific questionnaires) <i>Anatomic outcomes, Adverse events</i> Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 03/2007 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 2 (n=ddd)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i> and the Cochrane Eyes and Vision Group Review Development Guidelines.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><i>photocoagulation vs. observation (1 study):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- At the final examination, 16/35 participants randomised to photocoagulation versus 31/35 randomised to observation had visual acuity of 20/100 or worse after six to 48 months</li> </ul> <p><i>photocoagulation vs. three laser wavelengths (one study):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- The second study randomised 27 eyes (26 participants) to photocoagulation with three laser wavelengths (nine eyes per group). The number of eyes losing two or more lines was two (577 nm), three (590 nm) and three (620 nm) after three to 17 months.</li> </ul>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Despite its use over several years the effectiveness of laser photocoagulation for myopic CNV has not been established. Although there was a suggestion of short-term effectiveness in one small study on non-subfoveal CNV the results were potentially biased. Observational studies suggest that the enlargement of the atrophic</p>

	laser scar after laser treatment of non-subfoveal CNV could be a potentially visionthreatening long-term complication, even in eyes free of CNV recurrence.
--	---

### Systematische Reviews

<p><b>Loutfi, 2014: [4]</b></p> <p>A systematic review and meta-analysis comparing intravitreal ranibizumab with bevacizumab for the treatment of myopic choroidal neovascularisation</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The purpose of this meta-analysis and systematic literature review is to compare the efficacy and safety of ranibizumab and bevacizumab for the treatment myopic CNV.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with myopic choroidal neovascularization of any age or sex  Intervention: Ranbizumab  Komparator: Bevacizumab  Endpunkte: main outcome measures were mean number of lines improvement (assessed using an Early Treatment Retinopathy study chart test (EDTRS), the number of patients who had a greater than 3 lines improvement on ETDRS and the number of patients who had an absence of leakage at follow up. Other outcomes included number of injections, recurrence of sub/intraretinal fluid, systemic adverse events and ocular adverse events.</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 03/2013  Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 3 (n=117)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Modified quality score for randomised controlled trials (Jadad et al. and Chalmers et al.): <ul style="list-style-type: none"> <li>o Gharbiya 2010: Score 10</li> <li>o Lacono 2012: Score 14</li> </ul> </li> </ul> <p>(Score max 15. Poor = -1–5 Fair = 6–10 Good = 11–15)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Methodological qualities of retrospective studies included in the trial. Adapted from the Scottish Intercollegiate Guidelines Network. <ul style="list-style-type: none"> <li>o Lai 2012: Score 11</li> </ul> </li> </ul> <p>(Total 15 Less than 6 – Poor quality. 6–10 – Fair quality. 11 or more – Good quality)</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><i>Overall improvement in the mean best corrected visual acuity (3 studies):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– The mean number of lines improvement after IVR appeared better compared with IVB [fixed effects model: RR = 0.46, 95% CI (0.09, 0.83), z = 2.44, p = 0.001</li> <li>– no significant heterogeneity amongst trials (Q = 2.43, df = 2, p = 0.30, I<sup>2</sup> = 18)</li> </ul>



**No. of patients with a best corrected visual acuity improvement of 3 lines or more (3 studies):**

- number of patients who had a greater than 3 line improvement was similar between groups [fixed effects model: RR = 0.95, 95% CI (0.67, 1.32), z = 0.33, p = 0.74
- no significant heterogeneity amongst trials (Q = 2.01, df = 2, p = 0.37, I<sup>2</sup> = 0)

**No. of patients with an absence of leakage at follow up (3 studies):**

- no difference in number of those who had an absence of leakage [fixed effects model: RR = 1.04, 95% CI (0.93, 1.16), z = 0.64, p = 0.52
- no significant heterogeneity amongst trials (Q = 3.77, df = 2, p = 0.15, I<sup>2</sup> = 47)

**Overall number of injections required (3 studies):**

- no statistical significance between the two groups in relation to the number of injections [random effects model: SMD = -0.25, 95% CI (-1.12, 0.61), z = 0.57, p = 0.57
- significant heterogeneity amongst trials (Q = 10.55, df = 2, p = 0.005, I<sup>2</sup> = 81)

**Recurrence of leakage:**

- There was not enough data to produce a meaningful summative outcome.
- Individual studies showed no recurrence of CNV during the follow-up periods.

**Complications:**

- There was not enough data to produce a meaningful summative outcome

**4. Anmerkungen/Fazit der Autoren**

Evidence suggests that intravitreal Anti-VEGF injections should be first line therapy for myopic CNV.

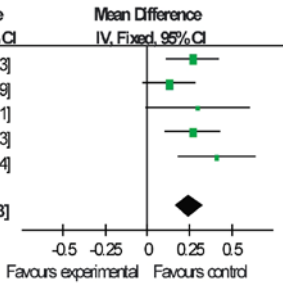
**5. Hinweise durch FB Med:**

- Bevacizumab ist in Deutschland arzneimittelrechtlich nicht für die intravitreale Anwendung und für keine Augenkrankheit zugelassen

**Zhou, 2014: [11]**  
Meta-analysis of best

**1. Fragestellung**

To compare the best corrected visual acuity (BCVA) between Verteporfin with photodynamic therapy (PDT) and intravitreal anti -

<p>corrected visual acuity after treatment for myopic choroidal neovascularization</p>	<p>vascular endothelial growth factor (anti -VEGF) in patients with myopic choroidal neovascularization (CNV).</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with myopic choroidal neovascularization (CNV)  Vergleich: Verteporfin with PDT and intravitreal anti-VEGF  Endpunkte: Best corrected visual acuity (BCVA)  Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 11/2013  Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 5 (n=349)  Qualitätsbewertung der Studien: According to Cochrane Handbook for systematic reviews of intervention, we make a quality assessment of five studies. All of the articles involved in this meta-analysis could be ranked as grade B (grade B: part of standards are matched)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung  <i>Comparison of Verteporfin with photodynamic therapy and intravitreal anti -vascular endothelial growth factor:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– BCVA of patients with CNV after the treatment of anti-VEGF was significantly better compared with PDT (MD=0.25, 95% CI:0.17-0.33, =5.97, &lt;0.00001)</li> <li>– Heterogeneity between the results of different studies was conducted (p =0.37, I<sup>2</sup>=7%)</li> </ul> <p><i>Results of meta-analysis of PDT and anti-VEGF:</i></p> <table border="1" data-bbox="544 1189 1428 1489"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="3">Experimental</th> <th colspan="3">Control</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th colspan="2">Mean Difference</th> </tr> <tr> <th>Mean</th> <th>SD</th> <th>Total</th> <th>Mean</th> <th>SD</th> <th>Total</th> <th>IV, Fixed, 95% CI</th> <th>IV, Fixed, 95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>JONGUK YOON,2010</td> <td>0.6</td> <td>0.48</td> <td>51</td> <td>0.33</td> <td>0.34</td> <td>63</td> <td>27.7%</td> <td>0.27</td> <td>[0.11, 0.43]</td> </tr> <tr> <td>KENGO HAYASHI,2009</td> <td>0.52</td> <td>0.38</td> <td>43</td> <td>0.39</td> <td>0.36</td> <td>44</td> <td>28.0%</td> <td>0.13</td> <td>[-0.03, 0.29]</td> </tr> <tr> <td>Leila El Metri,2011</td> <td>0.9</td> <td>0.54</td> <td>40</td> <td>0.6</td> <td>0.85</td> <td>40</td> <td>7.0%</td> <td>0.30</td> <td>[-0.01, 0.61]</td> </tr> <tr> <td>Maurizio,2010</td> <td>0.67</td> <td>0.27</td> <td>18</td> <td>0.4</td> <td>0.24</td> <td>19</td> <td>24.9%</td> <td>0.27</td> <td>[0.11, 0.43]</td> </tr> <tr> <td>YASUSHI KUNO,2009</td> <td>0.9</td> <td>0.36</td> <td>20</td> <td>0.49</td> <td>0.29</td> <td>11</td> <td>12.5%</td> <td>0.41</td> <td>[0.18, 0.64]</td> </tr> <tr> <td><b>Total (95% CI)</b></td> <td></td> <td></td> <td><b>172</b></td> <td></td> <td></td> <td><b>177</b></td> <td><b>100.0%</b></td> <td><b>0.25</b></td> <td><b>[0.17, 0.33]</b></td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: Chi<sup>2</sup> = 4.31, df = 4 (P = 0.37); I<sup>2</sup> = 7%  Test for overall effect: Z = 5.97 (P &lt; 0.00001)</p>  <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren  This meta -analysis suggests that intravitreal anti -VEGF could have a better BCVA after treatment than Verteporfin with PDT for myopic CNV.</p>	Study or Subgroup	Experimental			Control			Weight	Mean Difference		Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	IV, Fixed, 95% CI	IV, Fixed, 95% CI	JONGUK YOON,2010	0.6	0.48	51	0.33	0.34	63	27.7%	0.27	[0.11, 0.43]	KENGO HAYASHI,2009	0.52	0.38	43	0.39	0.36	44	28.0%	0.13	[-0.03, 0.29]	Leila El Metri,2011	0.9	0.54	40	0.6	0.85	40	7.0%	0.30	[-0.01, 0.61]	Maurizio,2010	0.67	0.27	18	0.4	0.24	19	24.9%	0.27	[0.11, 0.43]	YASUSHI KUNO,2009	0.9	0.36	20	0.49	0.29	11	12.5%	0.41	[0.18, 0.64]	<b>Total (95% CI)</b>			<b>172</b>			<b>177</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.25</b>	<b>[0.17, 0.33]</b>
Study or Subgroup	Experimental			Control			Weight	Mean Difference																																																																							
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		IV, Fixed, 95% CI	IV, Fixed, 95% CI																																																																						
JONGUK YOON,2010	0.6	0.48	51	0.33	0.34	63	27.7%	0.27	[0.11, 0.43]																																																																						
KENGO HAYASHI,2009	0.52	0.38	43	0.39	0.36	44	28.0%	0.13	[-0.03, 0.29]																																																																						
Leila El Metri,2011	0.9	0.54	40	0.6	0.85	40	7.0%	0.30	[-0.01, 0.61]																																																																						
Maurizio,2010	0.67	0.27	18	0.4	0.24	19	24.9%	0.27	[0.11, 0.43]																																																																						
YASUSHI KUNO,2009	0.9	0.36	20	0.49	0.29	11	12.5%	0.41	[0.18, 0.64]																																																																						
<b>Total (95% CI)</b>			<b>172</b>			<b>177</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.25</b>	<b>[0.17, 0.33]</b>																																																																						
<p><b>Wu, 2014: [10]</b> Ranibizumab versus Bevacizumab for Ophthalmic Diseases Related to Neovascularisation: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials</p>	<p>1. Fragestellung  The clinical effectiveness and safety between ranibizumab and bevacizumab by performing a systematic review of head-to-head RCTs.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with ophthalmic diseases  Vergleich: ranibizumab vs. bevacizumab  Endpunkte: The primary outcome chosen was change from baseline in the best corrected visual acuity (BCVA) (Snellen</p>																																																																														

	<p>equivalent) measured on Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) charts after at least six months of follow-up, including the proportions of patients whose acuity increased by <math>\geq 15</math>, increased by 5–14, decreased by 5–14, or decreased by <math>\leq 15</math> letters, as well as the mean number of letters. Secondary measures evaluated included any ocular/systemic adverse events (death from any cause, arteriothrombotic event, or serious ocular event) and assessment of CNV by fluorescein angiography or OCT.</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 08/2013  Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 9 (n=2289) (1,162 patients assigned to the ranibizumab arm and 1,127 patients assigned to the bevacizumab arm)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: The included studies were critically evaluated using the Jadad composite scale. The methodological quality of the included studies was generally good.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung  Effects of interventions:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– The WMD in the change in the visual acuity score from baseline for ranibizumab versus bevacizumab was 0.52 letters (95% CI 20.11–1.14, p= 0.1046)</li> <li>– Overall, ranibizumab, compared with bevacizumab, did not result in a statistically significant improvement in the visual acuity to the degree of &lt;15 (OR: 1.10 [95% CI 0.90–1.33, p =0.3549]) or 5–14 letters (OR: 0.93 [95% CI 0.77–1.11, p= 0.4206])</li> </ul> <p>Adverse Events</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– The risk of serious systemic events increased by 17% (95% CI 6%–27%, p = 0.0042) for bevacizumab treatment in comparison with ranibizumab.</li> <li>– No statistically significant differences between the two treatments were found for the nonfatal arterial thrombotic events, ocular serious adverse, death from vascular and all causes events.</li> </ul>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren  Bevacizumab is not inferior to ranibizumab as a treatment for achieving visual acuity. The use of bevacizumab was associated with an increased risk of developing serious systemic events. Weighing the costs and health outcomes is necessary when selecting between bevacizumab and ranibizumab for ophthalmic diseases. Due to the limitations of the available data, further research is needed.</p> <p>5. Hinweise durch FB Med:  – Bevacizumab ist in Deutschland arzneimittelrechtlich nicht für die intravitreale Anwendung und für keine Augenkrankheit zugelassen</p>
<p><b>Wang, 2013: [8]</b> Intrav-</p>	<p>1. Fragestellung  The aim of this study was to systematically review the published</p>

intravitreal anti-vascular endothelial growth factor for choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia: systematic review and meta-analysis.

evidences about anti-VEGF injections for mCNV and to answer some important questions concerning this treatment.

## 2. Methodik

Population: patients with ophthalmic diseases

Intervention: Anti-Vascular Endothelial Growth Factor

Komparator: Photodynamic Therapy

Endpunkte: best-corrected visual acuity (BCVA), proportion of eyes with  $\geq 3$ -line BCVA gain, central retinal thickness (CRT), number of treatments, proportion of chorioretinal atrophy (CRA) development, and ocular or systemic adverse events, though visual acuity was regarded as primary outcome in the subsequent data analysis.

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 09/2012

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 18 comparative studies RCTs and non-RCT) and 83 noncomparative studies (prospective case series, retrospective case series, and case reports) (n=)

Qualitätsbewertung der Studien: Jadad scoring system

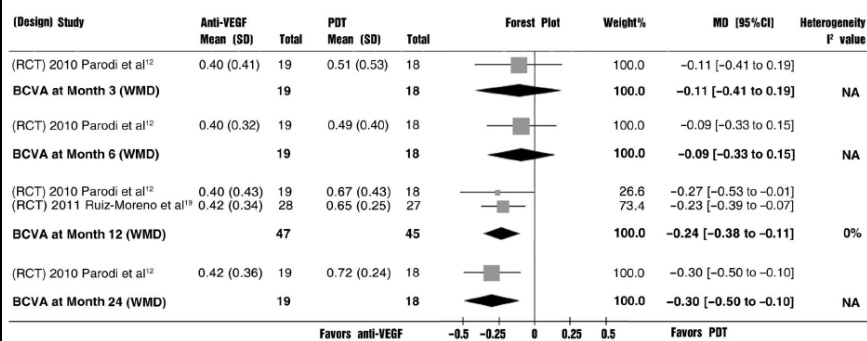
## 3. Ergebnisdarstellung

*Comparison of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor and Photodynamic Therapy (2 RCT and 6 non-RCT):*

### 2 RCT:

- eyes treated with anti-VEGF injections achieved significantly better BCVA than PDT-treated eyes at Month 12 and 24
- One of the studies<sup>19</sup> reported that anti-VEGF was significantly more effective in reducing CRT (in micrometers) with a mean difference (95% CI) of  $-51.00$  ( $-75.61$  to  $-26.39$ ) at Month 12
- None of the two RCTs reported proportion of CRA development

*Meta-analysis of the mean difference in logarithm of the minimum angle of resolution BCVA using data from RCT comparisons between intravitreal anti-VEGF injections and PDT with a fixed-effect model:*



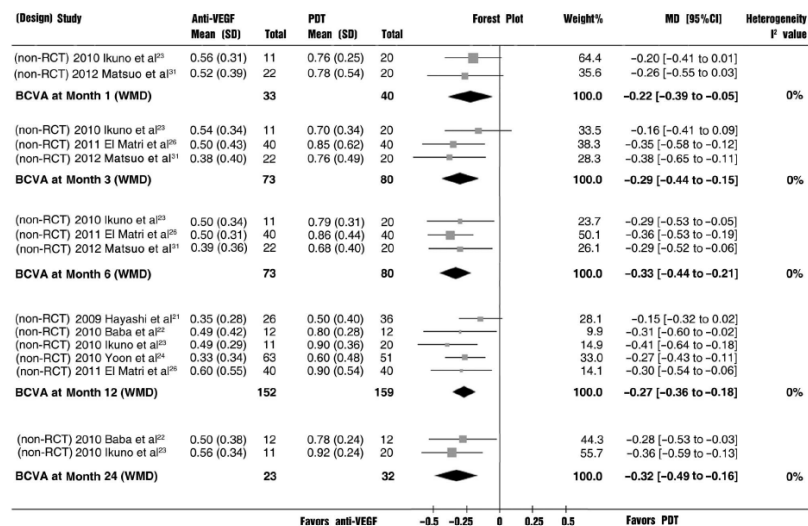
### 6 non-RCT:

- significantly more effect in improving BCVA from the initial injection through the end of 24 months
- The superiority of anti-VEGF over PDT in reducing CRT (in micrometers) had also been observed in non-RCT stud-

ies,22,26,31 with weighted mean difference (95% CI) of -55 (-111 to 1), -38 (-66 to -10), -11 (-47 to 25), -29 (-55 to -2), and -18 (-49 to 13) at Month 1, 3, 6, 12, and 24, respectively

- Notably, the proportion of CRA development in anti-VEGF group was significantly lower than that in PDT group, with a pooled risk ratio of 0.14 (0.06 to 0.32), based on 2 non-RCT studies

*Meta-analysis of the mean difference in logarithm of the minimum angle of resolution BCVA using data from non-RCT comparisons between intravitreal anti-VEGF injections and PDT with a fixed-effect model:*



*Comparison of Three Monthly Injections and Single Injection at Initiation Stage (3 non-RCTs):*

- Three non-RCT studies showed that the visual outcomes of 3+PRN injections might be slightly better than 1+PRN injections within 1 year

*Comparison of Ranibizumab and Bevacizumab (2 RCTs):*

- Meta-analysis of the 2 small trials showed that eyes treated with different anti-VEGF agents had similar visual gain and retinal thickness reduction.
- Mean number of injections in the 6-month study was 2.8 and 2.4 in ranibizumab and bevacizumab group, respectively, which did not differ significantly.
- The similarity of effects of two agents was also observed in a non-RCT study

#### 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Accumulating evidence confirmed that anti-VEGF injections should be the first-line therapy for myopic choroidal neovascularization.

#### 5. Hinweise durch FB Med:

- Auf die Ergebnisdarstellung der nicht vergleichenden Studien wurde verzichtet
- Bevacizumab ist in Deutschland arzneimittelrechtlich nicht für die intravitreale Anwendung und für keine Augenkrankheit zu-

	gelassen
--	----------



## Leitlinien

<p><b>NICE, 2013 [5]</b></p> <p>Ranibizumab for treating choroidal neovascularisation associated with pathological myopia</p>	<p>The NICE guideline on ranibizumab compared with verteporfin photodynamic therapy (vPDT) in people with choroidal neovascularisation associated with pathological myopia. This guidance was developed using the NICE <u>single technology appraisal</u> process.</p>
	<p><b>Methodik</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Update: The guidance on this technology will be considered for review in March 2016. The Guidance Executive will decide whether the technology should be reviewed based on information gathered by NICE, and in consultation with consultees and commentators.</li> <li>– Suchzeitraum: 03/2012 (updated in 11/012)</li> </ul>
	<p><b>Empfehlungen</b></p> <p><b>Key conclusion:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Ranibizumab is recommended as an option for treating choroidal neovascularisation associated with pathological myopia when the manufacturer provides ranibizumab with the discount agreed in the patient access scheme.</li> <li>– The clinical evidence from RADIANCE, which compared ranibizumab with vPDT, showed that ranibizumab was associated with a greater improvement than vPDT in best corrected visual acuity between baseline and months 1–3, although there is uncertainty about the efficacy after 3 months. The Committee concluded that ranibizumab is a clinically effective treatment option for visual impairment caused by choroidal neovascularisation associated with pathological myopia.</li> </ul> <p><u>Adverse reactions:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– The Committee was aware that the main adverse events listed in the summary of product characteristics were eye pain, ocular hyperaemia, increased intraocular pressure, vitritis, and vitreous detachment. The Committee agreed that the evidence suggested manageable adverse events with ranibizumab, and concluded that ranibizumab was safe and well tolerated in patients with visual impairment caused by choroidal neovascularisation associated with pathological myopia.</li> </ul> <p><b>Evidence for clinical effectiveness</b></p> <p><i>Availability, nature and quality of evidence:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– The Committee acknowledged that the evidence presented by the manufacturer was primarily from RADIANCE, which compared ranibizumab with vPDT. This evidence was complemented by data from the ranibizumab arm of 2 other randomised trials.</li> <li>– The Committee was aware that the scope of the appraisal listed bevacizumab as a comparator. It noted that the ERG</li> </ul>

	<p>identified only 2 small trials that compared ranibizumab and bevacizumab. The Committee concluded that there was currently insufficient evidence to allow bevacizumab to be included with confidence in a clinical and cost-effectiveness analysis.</p> <p><i>Uncertainties generated by the evidence</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– The Committee noted that the primary end point of RADIANCE was the mean average change in BCVA between baseline and months 1–3. The Committee heard from a clinical specialist that 3 months was not a long time period to assess the longer term benefits of ranibizumab. The Committee concluded that, because the clinical effectiveness of ranibizumab was not compared with vPDT after 3 months, there is uncertainty about the long-term efficacy of ranibizumab for choroidal neovascularization associated with pathological myopia.</li> </ul> <p><i>Are there any clinically relevant subgroups for which there is evidence of differential effectiveness?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– None</li> </ul> <p><i>Estimate of the size of the clinical effectiveness including strength of supporting evidence</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– The Committee noted that ranibizumab was associated with a greater improvement than vPDT in BCVA between baseline and months 1–3. The Committee concluded that ranibizumab is a clinically effective treatment option for visual impairment caused by choroidal neovascularization associated with pathological myopia.</li> </ul>
--	--

### Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

<p><b>CADTH, 2015: [1]</b></p> <p><b>RANIBIZUMAB</b> (Lucentis — Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.)</p> <p>Indication: Choroidal Neovascularization Secondary to Pathologic Myopia</p>	<p><b>Recommendation:</b></p> <p>The Canadian Drug Expert Committee (CDEC) recommends that ranibizumab be listed for the treatment of visual impairment due to choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia, if the following condition is met:</p> <p><b>Condition:</b></p> <p>Overall drug plan costs for ranibizumab should not exceed those currently allocated to verteporfin photodynamic therapy (vPDT) for patients with pathologic myopia and choroidal neovascularization.</p> <p><b>Reasons for the Recommendation:</b></p> <p>One 12-month, double-blind randomized controlled trial (RCT) (RADIANCE; N = 277) demonstrated that treatment with ranibizumab resulted in a statistically significant improvement in best corrected visual acuity (BCVA) compared with vPDT; however, the clinical significance of this difference is uncertain as it did not exceed the minimal clinically important difference (MCID) for this</p>
---	---

end point.

RADIANCE-Study:

The primary objective of RADIANCE was to assess whether ranibizumab was superior to vPDT for improving BCVA in ETDRS letters after three months. The key secondary objective was to compare the two ranibizumab treatment regimens (Group I and Group II) for non-inferiority based on BCVA after six months.

*Efficacy*

- After three months, the average improvement in BCVA compared with baseline was 11 letters in ranibizumab-treated patients versus two letters in vPDT-treated patients. The difference in the improvement in BCVA for Group I and Group II versus the vPDT group (Group III) was 8.5 (95% confidence interval [CI], 5.8 to 11.2;  $P < 0.00001$ ) and 8.6 (95% CI: 6.1 to 11.1;  $P < 0.00001$ ) letters, respectively. Those differences were slightly lower than the MCIDs suggested in the literature (10 to 15 letters).
- A greater proportion of ranibizumab-treated patients (range: 62% to 66%) gained at least 10 ETDRS letters (or reached a BCVA of 84 letters) compared with vPDT-treated patients (27%).
- After six months, the difference between the two ranibizumab treatment groups was 0.1 letters (95% CI: -2.2 to 2.0), which was below the non-inferiority margin of five letters. This suggested that both ranibizumab treatment regimens were similarly efficacious.
- Central retinal thickness decreased by 61  $\mu\text{m}$  to 78  $\mu\text{m}$  in ranibizumab-treated patients compared with a decrease of 12  $\mu\text{m}$  in vPDT-treated patients.
- Visual function assessed using the NEI-VFQ-25 suggested that the improvement from baseline due to ranibizumab treatment (a 4- to 5-point improvement) exceeded the 4-point MCID, whereas no meaningful improvement was observed in the vPDT-treated group (0.3 point improvement).
- Changes in the EQ-5D and WPAI:GH scores were highly variable and inconsistent among treatment groups, and therefore no conclusions could be made regarding the relative efficacy of ranibizumab versus vPDT for these outcomes.
- After 12 months, the mean number of ranibizumab injections per patient was greater in Group I (4.6) than in Group II (3.5).

*Harms (Safety and Tolerability)*

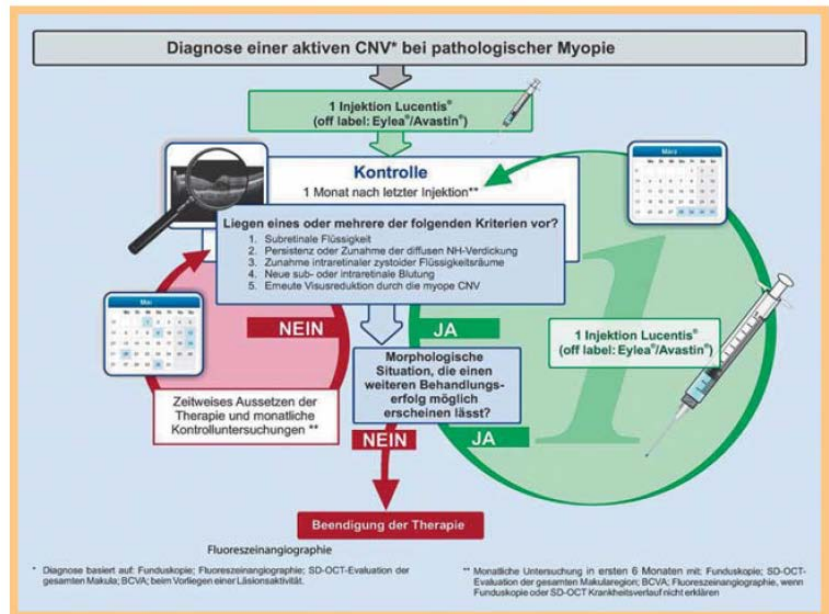
- Serious adverse events were reported for 5% of ranibizumab-treated patients and 0% of vPDT-treated patients.
- The proportion of patients who experienced at least one ocular adverse event ranged from 37% to 43% in all patients who received ranibizumab compared with 27% for those treated with vPDT alone. The most commonly reported ocular adverse events in ranibizumab-treated patients were conjunctival hemorrhage (5.3% to 11.3%), punctate keratitis (2.5% to 7.5%), and increased intraocular pressure (2.8% to 10.5%),

	<p>none of which occurred in vPDT-treated patients. Non-ocular adverse events were also more commonly reported for patients who received ranibizumab (range: 43% to 50%) compared with patients who did not receive ranibizumab (33%).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- There were no withdrawals due to adverse events reported in any of the treatment groups in RADIANCE.</li> </ul>
<p><b>Pauleikhoff, 2014: [6]</b></p> <p>Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zur Therapie der chorioidalen Neovaskularisation bei Myopie</p> <p>(Stand: März 2014)</p>	<p>Die Stellungnahme fasst die derzeitigen Empfehlungen zur Therapie chorioidaler Neovaskularisationen bei Myopie zusammen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grundlage ist eine Literaturrecherche, angelehnt an das „Manual Systematische Literaturrecherche für die Erstellung von Leitlinien, Version 1.0</li> </ul> <p><i>Therapeutisches Vorgehen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aus den Ergebnissen der RADIANCE-Studie folgt, dass eine Anti-VEGF-Therapie mit Ranibizumab als Therapie der Wahl bei Vorliegen einer aktiven CNV bei pathologischer Myopie anzusehen ist</li> <li>- Die Therapie sollte (EMA-Behandlungsstrategie) mit 1 Einzelinjektion beginnen und dieweitere Läsionsaktivitätsmittels Visuskontrolle, Fundusskopie und SD-OCT und/oder Fluoreszenzangiografie monatlich kontrolliert werden</li> <li>- Bei persistierender oder erneuter morphologisch sichtbarer Läsionsaktivität (neue retinale Blutung, Ödem; SD-OCT-Kriterien: subretinale Flüssigkeit, diffuse Verdickung der Netzhaut) bzw. wenn sich funktionelle Hinweise auf eine Krankheitsaktivität erkennen lassen (verminderte Sehschärfe, Metamorphopsie), ist eine weitere Injektion sinnvoll</li> <li>- Während bei vielen Patienten nur 1 bis 2 Injektionen im ersten Jahr nötig sind, benötigen einige Patienten</li> <li>- Falls andere Gründe es erfordern, können alternativ auch andere Anti-VEGF-Medikamente aus dem Off-label-Bereich eingesetzt werden.</li> <li>- Fällt der Visus unter der beschriebenen Therapie oder durch zusätzliche Komplikationen (z. B. subretinale Blutung) unter 0,05, so ist eine Fortsetzung der Therapie nur in Ausnahmefällen sinnvoll, und alternative operative therapeutische Möglichkeiten sind zu erwägen.</li> <li>- Wenn es unter der Therapie zu einer Verschlechterung kommt, sollte der Wechsel auf einen anderen VEGF-Inhibitor erwogen werden.</li> </ul> <p><i>Therapieende und -abbruch:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ein Therapieende aufgrund einer Vernarbung der CNV kann nach dem zuvor beschriebenen Therapieprinzip nur angenommen werden, wenn nach Absetzen der Therapie die genannten Kriterien der Weiterbehandlung und Krankheitsprogression (Visusverschlechterung, neue Blutungen in Makula, Zunahme des Makulaödems, im Fluoreszenzangiogramm Progression oder Reaktivierung der exsudativen Komponente) nicht erneut auftreten</li> <li>- Im Einzelfall kann allerdings eine Behandlung auch bei einem</li> </ul>

Visus unter 0,05 indiziert sein, wenn eine frische submakuläre Blutung vorliegt und nach der Resorption der Blutung ein Visus von mehr als 0,05 zu erwarten ist.

- Ein Therapieabbruch sollte zudem erwogen werden, wenn ein weiterer Visusverlust nicht aufgehalten werden kann und ein günstiger Effekt auf die Lebensqualität des Patienten nicht zu erwarten ist.

**Therapieschema: CNV chorioidale Neovaskularisation, BCVA bestkorrigierter Visus**



**Kernaussagen:**

1. Die chorioidale Neovaskularisation (CNV) bei Myopie kann zu erheblichem Visusverlust führen. Die initiale Diagnostik und Indikationsstellung zur Behandlung wurde in früheren Stellungnahmen beschrieben.
2. Mittels photodynamischer Therapie (PDT) mit Verteporfin war bei der myopieassoziierten CNV in der Regel nur eine Visusstabilisierung und nur selten eine Visusbesserung zu erreichen.
3. Erste prospektive Fallserien konnten demgegenüber durch intravitreale operative Eingaben von Bevacizumab und Ranibizumab rasche Visusbesserungen und Befundstabilisierungen erreichen.
4. In einer randomisierten, multizentrischen, prospektiven Phase-III-Studie (RADIANCE-Studie) konnte nun gezeigt werden, dass mit frühzeitig initiiertem Ranibizumab-Therapie im Durchschnitt ein deutlicher Visusgewinn nach 3 Monaten erzielt werden konnte (Ranibizumab + 12,3 ETDRS-Buchstaben), während mit alleiniger PDT lediglich + 1,4 ETDRS-Buchstaben Verbesserung auftrat. Dieser Visusgewinn konnte in der Ranibizumab-Gruppe bei weiterer Kontrolle und, falls erforderlich, weiterer Therapie auch nach 12 Monaten gehalten werden (+ 14,1 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangsvisus). Auch in der PDT-Gruppe konnte, wenn nach 3 Monaten auf Ranibizumab-Therapie umgestellt wur-

	<p>de, nach 12 Monaten ein Visusgewinn beobachtet werden (+ 9,3 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangsvisus).</p> <p>5. In der RADIANCE-Studie zeigte sich weiterhin, dass innerhalb der Ranibizumab-Gruppen die Behandlungsgruppe mit einem SD-OCT-basierten Wiederbehandlungskriterium weniger Injektionen innerhalb der 12 Monate benötigte (im Mittel 3,5 Injektionen) gegenüber einer auf Visusstabilisierung beruhenden Wiederbehandlungsstrategie (im Mittel 4,6 Injektionen). Beide Gruppen zeigten gleich gute Ergebnisse bezüglich des bestkorrigierten Visus nach 12 Monaten.</p> <p>6. Aufgrund der im Vergleich zur PDT deutlich besseren Ergebnisse ist die Therapie mit einem VEGF-Inhibitor die Therapie der ersten Wahl. Der bisher einzige für die Indikation „myope CNV“ zugelassene VEGF-Inhibitor ist Ranibizumab. Alternativ stehen andere Anti-VEGF-Medikamente zur Verfügung, die allerdings nur „off-label“ eingesetzt werden können.</p> <p>7. Nach initialer einmaliger intravitrealer Verabreichung sollte die weitere Läsionsaktivität mittels Visuskontrolle, Fundusskopie und SD-OCT monatlich in den ersten 6 Monaten nach der Injektion und danach je nach Verlauf ggf. in größeren Intervallen kontrolliert werden. Bei persistierender oder erneuter Läsionsaktivität (z. B. neue retinale Blutung oder subretinale Flüssigkeit, diffuse Verdickung der Netzhaut in der SD-OCT-Untersuchung) ist jeweils eine weitere Injektion indiziert.</p> <p>8. Fällt der Visus unter der beschriebenen Therapie oder durch zusätzliche Komplikationen (z. B. subretinale Blutung, subretinale Fibrose) unter 0,05, so ist eine Fortsetzung der Therapie nur in Ausnahmefällen sinnvoll. Gegebenenfalls sind dann andere operative Verfahren zu erwägen. 9. Kommt es unter der Therapie zu einer Verschlechterung, sollte der Wechsel auf einen anderen VEGF-Inhibitor erwogen werden.</p>
--	---

### Primärstudien

<p><b>Wolf, 2014 [9]</b></p> <p>RADIANCE: A Randomized Controlled Study of Ranibizumab in Patients with Choroidal Neovascularization Secondary to Pathologic Myopia</p>	<p>Design: Phase III, 12-month, randomized, double-masked, multicenter, active-controlled study.</p> <p>Fragestellung: To compare the efficacy and safety of ranibizumab 0.5 mg, guided by visual acuity (VA) stabilization or disease activity criteria, versus verteporfin photodynamic therapy (vPDT) in patients with visual impairment due to myopic choroidal neovascularization (CNV).</p> <p>Population: study population consisted of male or female patients aged <math>\geq 18</math> years with visual impairment due to myopic CNV</p>
---	---

Vergleich: ranibizumab 0.5 mg vs. verteporfin photodynamic therapy (vPDT)

Endpunkte: Main Outcome Measures: Mean average best-corrected visual acuity (BCVA) change from baseline to month 1 through months 3 (primary) and 6, mean BCVA change and safety over 12 months.

Anzahl eingeschlossener Patienten: Of the 334 patients screened, N=277 patients were randomized:

- 106 to receive ranibizumab guided by VA stabilization criteria (group I)
- 116 to receive ranibizumab guided by disease activity criteria (group II)
- 55 to receive vPDT (group III)

*Group I:* Ranibizumab Treatment Guided by Visual Acuity Stabilization Criteria. Patients received ranibizumab 0.5 mg injections on day 1 and month 1, with further treatment determined by the VA stabilization criterion, defined as no change in BCVA

(the difference [gain or loss] in the number of ETDRS letters was not restricted/limited and was based on the judgment of the investigator) as compared with 2 preceding monthly visits. The first time point at which stability could be assessed was at month 2 (based on baseline and month 1 and 2 assessments) after a minimum of 2 monthly injections were administered. Treatment was stopped if the VA stabilization criterion was fulfilled. Monthly treatment was resumed when there was a loss in VA due to disease activity and continued until stable VA was reached for 3 consecutive monthly assessments

*Group II:* Ranibizumab Treatment Guided by Disease

Activity Criteria. Patients received ranibizumab 0.5 mg injections on day 1. Starting from month 1, treatment was discontinued if no disease activity was observed, where disease activity was defined as visual impairment attributable to intraretinal or subretinal fluid or active leakage secondary to myopic CNV.

*Group III:* Verteporfin Photodynamic Therapy, with Ranibizumab Allowed as of Month 3. Verteporfin was administered intravenously at a dose of 6 mg/m<sup>2</sup> (in 30 ml 5% dextrose solution) over 10 minutes, followed by standard fluence photodynamic

therapy (PDT) for 83 seconds (wavelength, 689 nm; dose, 50 J/cm<sup>2</sup>; light intensity, 600 mW/cm<sup>2</sup>) 15 minutes after start of the infusion. Patients received vPDT on day 1. From months 3 to 11, the treating investigator could treat the patients with either ranibizumab 0.5 mg guided by disease activity criteria, vPDT, or both.

Ergebnisdarstellung:

*Efficacy:*

- Ranibizumab treatment in groups I and II was superior to vPDT based on mean average BCVA change from baseline to month 1 through month 3 (group I:  $\bar{p}$ 10.5, group II:  $\bar{p}$ 10.6 vs. group III:  $\bar{p}$ 2.2 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study [ETDRS] letters; both  $P < 0.0001$ ).
- Ranibizumab treatment guided by disease activity was noninferior to VA stabilization-guided retreatment based on mean average BCVA change from baseline to month 1 through month 6 (group II:  $\bar{p}$ 11.7 vs. group I:  $\bar{p}$ 11.9 ETDRS letters;  $P < 0.00001$ ).
- Mean BCVA change from baseline to month 12 was  $\bar{p}$ 13.8 (group I),  $\bar{p}$ 14.4 (group II), and  $\bar{p}$ 9.3 ETDRS letters (group III).
- At month 12, 63.8% to 65.7% of patients showed resolution of myopic CNV leakage.
- Patients received a median of 4.0 (group I) and 2.0 (groups II and III) ranibizumab injections over 12 months.

*Safety:*

Adverse Events (Study Eye).

- Ocular AEs were reported in 46 patients (43.4%) in group I, 44 patients (37.3%) in group II, 16 patients (42.1%) in group III with ranibizumab, and 4 patients (26.7%) in group III without ranibizumab
- The most frequent ocular AEs were conjunctival hemorrhage (group I: 11.3%; group II: 10.2%; group III with/without ranibizumab: 5.3%/0%) and punctate keratitis (group I: 7.5%; group II: 2.5%; group III with/ without ranibizumab: 5.3%/0%)
- No deaths or cases of endophthalmitis and myocardial infarction occurred.

Anmerkungen/Fazit der Autoren:

Ranibizumab treatment, irrespective of retreatment criteria, provided superior BCVA gains versus vPDT up to month 3. Ranibizumab treatment guided by disease activity criteria was noninferior to VA stabilization criteria up to month 6. Over 12 months, individualized ranibizumab treatment was effective in improving and sustaining BCVA and was generally well tolerated in patients with myopic CNV.



### Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

**Cochrane Library** (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) **am 02.04.2015**

#	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Choroidal Neovascularization] explode all trees
#2	choroid* or chorioid* or subretinal or subfoveal or extrafoveal or juxtafoveal:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#3	neovasculari* or angiogenes*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#4	#2 and #3
#5	cnv or mcnv:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#6	#1 or #4 or #5
#7	#1 or #4 or #5 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols)
#8	#1 or #4 or #5 Publication Year from 2010 to 2015, in Technology Assessments
#9	#1 or #4 or #5 Publication Year from 2010 to 2015, in Other Reviews

### SR, HTAs in Medline (PubMed) am 02.04.2015

#	Suchfrage
#1	choroidal neovascularization[MeSH Terms]
#2	(((((choroid*[Title/Abstract] OR chorioid*[Title/Abstract] OR subretinal[Title/Abstract] OR subfoveal[Title/Abstract] OR extrafoveal[Title/Abstract] OR juxtafoveal[Title/Abstract]
#3	(neovasculari*[Title/Abstract] OR angiogenes*[Title/Abstract])
#4	(#2) AND #3
#5	(cnv[Title/Abstract] OR mcnv[Title/Abstract])
#6	((#1) OR #4) OR #5
#7	myopia[MeSH Terms]
#8	(((((myopia*[Title/Abstract] OR myopic[Title/Abstract] OR nearsightedness[Title/Abstract] OR near sightedness[Title/Abstract] OR shortsightedness[Title/Abstract] OR short sightedness[Title/Abstract]
#9	(#7) OR #8
#10	(#6) AND #9
#11	((#10) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]))
#12	(#10) AND (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR

	Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR ((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract] AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract]))))
#13	(#11) OR #12
#14	(#13) AND ("2010/04/01"[PDAT] : "2015/04/02"[PDAT])

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 02.04.2015

#	Suchfrage
#1	choroidal neovascularization[MeSH Terms]
#2	((((choroid*[Title/Abstract] OR chorioid*[Title/Abstract] OR subretinal[Title/Abstract] OR subfoveal[Title/Abstract] OR extrafoveal[Title/Abstract] OR juxtafoveal[Title/Abstract]
#3	(neovasculari*[Title/Abstract] OR angiogenes*[Title/Abstract]
#4	(#2) AND #3
#5	(cnv[Title/Abstract] OR mcnv[Title/Abstract]
#6	((#1) OR #4) OR #5
#7	myopia[MeSH Terms]
#8	((((myopia*[Title/Abstract] OR myopic[Title/Abstract] OR nearsightedness[Title/Abstract] OR near sightedness[Title/Abstract] OR shortsightedness[Title/Abstract] OR short sightedness[Title/Abstract]
#9	(#7) OR #8
#10	(#6) OR #9
#11	(#10) AND (((((Guideline[Publication Type] OR Practice Guideline[Publication Type] OR Consensus Development Conference[Publication Type] OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type] OR guideline*[Title]
#12	(#11) AND ("2010/04/01"[PDAT] : "2015/04/02"[PDAT])

## Literatur:

1. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Ranibizumab - Choroidal Neovascularization Secondary to Pathologic Myopia, Common Drug Review, CDEC Final recommendation. Ottawa: CADTH 2015; [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr\\_complete\\_SR0373\\_Lucentis\\_CNV\\_Feb-20-15.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_SR0373_Lucentis_CNV_Feb-20-15.pdf), Zugriff am 02.04.2015.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin bei chorioidaler Neovaskularisation (CNV) aufgrund hoher Myopie, rein okkulten subfoveolärer CNV bei altersabhängiger Makulopathie, juxtafoveolärer CNV, sekundärer CNV nach Chorioretinitis unklarer Genese - Zusammenfassender Bericht. Berlin: G-BA 2007; <https://www.g-ba.de/downloads/40-268-301/2007-02-22-Abschluss-PDT.pdf>, Zugriff am 02.04.2015.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Anlage I „Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden“ zur Photodynamischen Therapie, vom 16. August 2007. Berlin: G-BA 2007; <https://www.g-ba.de/downloads/40-268-403/2007-08-16-RMvV-CNV-Anpassen-TrG.pdf>, Zugriff am 02.04.2015.
4. **Loutfi M, Siddiqui M, Dhedhi A, Kamal A.** A systematic review and meta-analysis comparing intravitreal ranibizumab with bevacizumab for the treatment of myopic choroidal neovascularisation (in press). Saudi Journal of Ophthalmology 2014; Available online 26 September 2014
5. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Ranibizumab for treating choroidal neovascularisation associated with pathological myopia, TA 298, Stand: November 2013. London: NICE 2013; <http://www.nice.org.uk/guidance/ta298/resources/guidance-ranibizumab-for-treating-choroidal-neovascularisation-associated-with-pathological-myopia-pdf>, Zugriff am 01.04.2015.
6. **Pauleikhoff D, Bertram B, Claessens D.** [Statement of the German Ophthalmological Society, the Retina Society and the Professional Association of German Ophthalmologists therapy for choroidal neovascularization in myopia ] Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zur Therapie der chorioidalen Neovaskularisation bei Myopie (Stand: März 2014). Klin Monbl Augenheilkd 2014; 231 (5): 548-53.
7. **Virgili G, Menchini F.** Laser photocoagulation for choroidal neovascularisation in pathologic myopia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005; (4): CD004765.
8. **Wang E, Chen Y.** Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor for choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia: systematic review and meta-analysis. Retina 2013; 33 (7): 1375-92.
9. **Wolf S, Balciuniene VJ, Laganovska G, Menchini U, Ohno-Matsui K, Sharma T, Wong TY, Silva R, Pilz S, Gekkieva M.** RADIANCE: a randomized controlled study of ranibizumab in patients with choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. Ophthalmology 2014; 121 (3): 682-92.

10. **Wu B, Wu H, Liu X, Lin H, Li J.** Ranibizumab versus bevacizumab for ophthalmic diseases related to neovascularisation: a meta-analysis of randomised controlled trials. PLoS One 2014; 9 (7): -e101253.
11. **Zhou L, Xing YQ, Li T, Li Y, Song XS, Li JZ.** Meta-analysis of best corrected visual acuity after treatment for myopic choroidal neovascularisation. Int J Ophthalmol 2014; 7 (4): 720-5.