

IQWiG-Berichte – Nr. 156

**Aflibercept (Eylea) –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A12-19
Version: 1.0
Stand: 13.03.2013

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Aflibercept (Eylea) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

17.12.2012

Interne Auftragsnummer:

A12-19

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Daniela Claessens, Augenärztliche Gemeinschaftspraxis, Köln

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Daher geben einzelne Passagen und Schlussfolgerungen in der Dossierbewertung nicht notwendigerweise die Meinung des Beraters wieder.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Marco Jost
- Katharina Biester
- Kirsten H. Herrmann
- Tatjana Janzen
- Stefan Lhachimi
- Wiebke Sieben
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Aflibercept, Makuladegeneration, Nutzenbewertung

Keywords: Aflibercept, Macular Degeneration, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|-------------|
| Tabellenverzeichnis | vi |
| Abbildungsverzeichnis | vii |
| Abkürzungsverzeichnis | viii |
| 1 Hintergrund | 1 |
| 1.1 Verlauf des Projekts | 1 |
| 1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung | 1 |
| 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments | 2 |
| 2 Nutzenbewertung | 3 |
| 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung | 3 |
| 2.2 Fragestellung | 5 |
| 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool | 5 |
| 2.3.1 Eingeschlossene Studien | 5 |
| 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen | 6 |
| 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens | 8 |
| 2.6 Liste der eingeschlossenen Studien | 8 |
| 2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers | 8 |
| 2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)..... | 8 |
| 2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)..... | 8 |
| 2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien..... | 8 |
| 2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse..... | 10 |
| 2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung | 10 |
| 2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung..... | 10 |
| 2.7.2.3.2 Studienpool | 12 |
| 2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 13 |
| 2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien | 14 |
| 2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien..... | 14 |
| 2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen | 14 |
| 2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens | 18 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 2.7.2.8.1 | Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise | 18 |
| 2.7.2.8.2 | Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht..... | 18 |
| 2.7.2.9 | Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte | 19 |
| 2.7.2.9.1 | Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche | 19 |
| 2.7.2.9.2 | Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen | 19 |
| 2.7.2.9.3 | Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen..... | 20 |
| 2.7.2.9.4 | Verwendung von Surrogatendpunkten..... | 20 |
| 3 | Kosten der Therapie | 21 |
| 3.1 | Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)..... | 21 |
| 3.1.1 | Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation..... | 21 |
| 3.1.2 | Therapeutischer Bedarf | 21 |
| 3.1.3 | Prävalenz und Inzidenz | 21 |
| 3.1.4 | Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen..... | 22 |
| 3.2 | Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3) | 22 |
| 3.2.1 | Behandlungsdauer | 22 |
| 3.2.2 | Verbrauch | 23 |
| 3.2.3 | Kosten..... | 23 |
| 3.2.4 | Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen..... | 23 |
| 3.2.5 | Jahrestherapiekosten..... | 24 |
| 3.2.6 | Versorgungsanteile | 24 |
| 3.3 | Konsequenzen für die Bewertung..... | 24 |
| 4 | Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers..... | 26 |
| 4.1 | Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)..... | 26 |
| 4.2 | Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2) | 26 |
| 4.3 | Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4) | 26 |
| 5 | Zusammenfassung der Dossierbewertung..... | 27 |
| 5.1 | Zugelassene Anwendungsgebiete..... | 27 |
| 5.2 | Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie | 27 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 5.3 | Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen | 27 |
| 5.4 | Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 27 |
| 5.5 | Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 29 |
| 6 | Literatur | 31 |
| | Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen) | 33 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments | 2 |
| Tabelle 2: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation | 27 |
| Tabelle 3: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient | 28 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Abbildung 1: Meta-Analysen, Aflibercept vs. Ranibizumab, jegliches nach Behandlung auftretende okulare UE im Studienauge, jegliches SUE und Studienabbruch wegen eines UE (Behandlungsdauer jeweils 52 Wochen mit durchschnittlich 7,5 Injektionen Aflibercept vs. 12,3 Injektionen Ranibizumab). | 17 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| AMD | altersbedingte Makuladegeneration |
| AM-NutzenV | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung |
| ATC | Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem |
| ATE | arterielle thromboembolische Ereignisse |
| DDD | Defined Daily Dose |
| EBM | einheitlicher Bewertungsmaßstab |
| EMA | European Medicines Agency, die Europäische Arzneimittel-Agentur |
| EPAR | European Public Assessment Report |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | gesetzliche Krankenversicherung |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| KI | Konfidenzintervall |
| PASS | Post-authorisation safety study |
| PSUR | Periodic Safety Update Report |
| pU | pharmazeutischer Unternehmer |
| RCT | randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie) |
| RR | relatives Risiko |
| SD | standard deviation (Standardabweichung) |
| SD-OCT | Spectral Domain-Optische Kohärenztomografie |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SUE | schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis |
| UE | unerwünschtes Ereignis |
| VEGF | Vascular Endothelial Growth Factor |

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Aflibercept gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 17.12.2012 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

| Kapitel 2 – Nutzenbewertung | |
|---|--|
| Abschnitt 2.1 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung |
| Abschnitte 2.2 bis 2.6 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht |
| Abschnitt 2.7 | Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) |
| Kapitel 3 – Kosten der Therapie | |
| Abschnitte 3.1 und 3.2 | Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) |
| Abschnitt 3.3 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung |
| Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier | |
| Abschnitte 4.1 bis 4.3 | Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) |
| Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung | |
| Abschnitte 5.1 bis 5.5 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1] |
| AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung, pU: pharmazeutischer Unternehmer | |

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Aflibercept gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 17.12.2012 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept im Vergleich zu Ranibizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit altersabhängiger feuchter Makuladegeneration (AMD).

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen.

Es wurde keine relevante Studie identifiziert, in der die zweckmäßige Vergleichstherapie Ranibizumab gemäß Zulassungsstatus eingesetzt wurde. Andere vom pU vorgelegte Auswertungen konnten nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden, weil sie keinen Vergleich des Nutzens von Aflibercept und Ranibizumab erlauben. Hierzu gehörten neben einer nicht veröffentlichten mathematischen Simulation des Herstellers von Ranibizumab aus einem Bewertungsbericht der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) auch Hochrechnungen des pU zum Risiko für ein okulares Schadensereignis jeder intravitrealen Injektion sowie ein sogenannter „deskriptiver indirekter Vergleich“.

Ergebnisse

Um trotz des Fehlens relevanter Studien eine Nutzenbewertung durchzuführen, wählte der pU das nachfolgend beschriebene Vorgehen. Zunächst stellte der pU die Ergebnisse aus den beiden Zulassungsstudien für Aflibercept (VIEW 1 und VIEW 2) dar, obwohl in diesen Studien Ranibizumab nicht entsprechend der Zulassung angewendet wurde. Er führt an, dass für Aflibercept im Vergleich zu Ranibizumab äquivalente klinische Wirksamkeit aus diesen Studien abzuleiten sei. Diese Aussage fließt in einen vom pU durchgeführten „deskriptiven indirekten Vergleich“ ein. Eine Aussage zum Zusatznutzen trifft er auf Basis dieser Studien nicht.

Weiterhin beschreibt der pU eine unveröffentlichte mathematische Simulation des Herstellers von Ranibizumab aus einem Bewertungsbericht der EMA, die mit dem Ziel erstellt wurde, das Anwendungsschema für Ranibizumab zu überarbeiten. Aus dieser Simulation übernimmt er die Annahme, dass die zulassungskonforme Anwendung von Ranibizumab zu im Mittel 8,4 Injektionen im ersten Jahr führt. Darüber hinaus geht der pU davon aus, dass jede intravitreale Injektion das gleiche Risiko eines okularen Schadensereignisses birgt. Beispielhaft für okulare Schadensereignisse betrachtet der pU die Endophthalmitis und schätzt die mittlere Endophthalmitis-Rate „nach jeglicher intravitreal verabreichter Substanz“ auf 0,044 %. Davon ausgehend berechnet er zu erwartende Endophthalmitis-Fälle unter Aflibercept und

Ranibizumab und postuliert, dass aufgrund häufigerer Injektionen unter Ranibizumab (im Mittel 8,4) als unter Aflibercept (vom pU aus der Zulassung abgeleitet 7) weniger durch eine intravitreale Injektion verursachte Nebenwirkungen unter Aflibercept im ersten Behandlungsjahr auftreten. Der pU stützt diese Aussage nicht mit Studiendaten. Die Ergebnisse der VIEW-Studien widersprechen dieser Annahme sogar. In den VIEW-Studien wurde Aflibercept außerdem im Mittel 7,5-mal im ersten Studienjahr verabreicht. Diese Diskrepanz zur Annahme des pU aus der Zulassung ergibt sich aus der Verabreichung nach Wochen in den VIEW-Studien (4 Wochen = 1 Monat). Entsprechend sind bis zu 8 Injektionen mit Aflibercept im ersten Behandlungsjahr laut Zulassung möglich.

Auf Basis dieser Annahmen führt der pU abschließend einen „deskriptiven indirekten Vergleich“ durch und nimmt dabei eine nicht endpunktbezogene Nutzen-Schaden-Abwägung vor.

Zusammenfassend leitet der pU einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber Ranibizumab ab. Diesen begründet er mit einer Reduzierung notwendiger intravitrealer Injektionen und der daraus folgenden Reduzierung der mit der Injektion verbundenen Nebenwirkungen sowie in einem um etwa „20 % besseren Nutzen-Schaden-Profil“.

Diesem Ergebnis konnte nicht gefolgt werden, da der „deskriptive indirekte Vergleich“ nicht die Anforderungen an einen adjustierten indirekten Vergleich erfüllte und zudem nicht endpunktbezogen war. Die Bewertung patientenrelevanter Endpunkte ist aber notwendig, um eine Abwägung von positiven und negativen Effekten vornehmen zu können. Weiterhin ist unklar, was mit einem „20 % besseren Nutzen-Schaden-Profil“ genau gemeint ist und welche Relevanz dieses Ergebnis für Patienten hat, die mit Aflibercept oder Ranibizumab behandelt werden. Darüber hinaus konnte die Annahme des pU, dass es unter einer erhöhten Anzahl von Injektionen zwangsläufig vermehrt zu okularen Schadensereignissen unter Ranibizumab im Vergleich zu Aflibercept kommt, anhand der Daten der beiden Zulassungsstudien VIEW 1 und VIEW 2 für Aflibercept nicht nachvollzogen werden.

Zusammenfassend ist wegen der oben beschriebenen Mängel eine valide Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept auf Basis der in Modul 4 des Dossiers vorgelegten Evidenz im Vergleich zu Ranibizumab nicht möglich. Insgesamt sind die zur Verfügung gestellten Daten für eine Nutzenbewertung nicht verwertbar.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Aflibercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

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

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Die Nutzenbewertung von Aflibercept wurde gemäß Zulassung [3] zur Behandlung von Erwachsenen mit einer neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) durchgeführt.

Der G-BA hat Ranibizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt, der pU folgt dieser Festlegung. Damit wird die vorliegende Bewertung im Vergleich zu Ranibizumab durchgeführt.

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte.

Weitere Informationen zur Fragestellung befinden sich in Modul 3, Abschnitt 3.1 sowie Modul 4, Abschnitt 4.2.1 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.1 sowie 2.7.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

- Bis zum 11.12.2012 abgeschlossene Studien des pU zu Aflibercept (Studienliste des pU),
- Ergebnisse einer Recherche in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern zu Aflibercept (letzte Suche 17.10.2012 in bibliografischen Datenbanken bzw. 25.10.2012 in Studienregistern, Recherchen des pU),
- Ergebnisse einer bibliografischen Literaturrecherche und einer Recherche in Studienregistern nach RCTs und non-RCTs zur zweckmäßigen Vergleichstherapie „Ranibizumab“ (letzte Suche 17.10.2012 in bibliografischen Datenbanken bzw. 23.10.2012 in Studienregistern, Recherchen des pU).

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.1 sowie 2.7.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

Aus den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung wurde keine relevante Studie identifiziert. In den Zulassungsstudien von Aflibercept wurde zwar ein Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Ranibizumab vorgenommen, Ranibizumab wurde aber nicht gemäß Zulassungsstatus eingesetzt [4,5]. Gemäß Zulassung wird die Behandlung mit

Ranibizumab monatlich durchgeführt und so lange fortgesetzt, bis der maximale Visus erreicht ist. Dieser gilt als erreicht, wenn der Visus des Patienten bei 3 aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil bleibt [6]. Weitere Studien mit zulassungskonformer Anwendung von Ranibizumab, die ggf. für einen indirekten Vergleich geeignet gewesen wären, lagen ebenfalls nicht vor.

Andere vom pU vorgelegte Auswertungen konnten nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden, weil sie keinen Vergleich des Nutzens von Aflibercept und Ranibizumab erlauben. Hierzu gehörten neben einer nicht veröffentlichten mathematischen Simulation des Herstellers von Ranibizumab aus einem Bewertungsbericht der EMA [7] auch Hochrechnungen des pU zum Risiko für ein okulares Schadensereignis jeder intravitrealen Injektion sowie ein sogenannter „deskriptiver indirekter Vergleich“.

In Abschnitt 2.4 werden die Auswertungen, das Vorgehen und das Ergebnis des pU beschrieben sowie begründet, wieso diese für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden können.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Fragestellung der Nutzenbewertung liegen keine relevanten Studien und keine anderweitig verwertbaren Daten vor. Damit ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Ranibizumab.

Um trotz des Fehlens relevanter Studien eine Nutzenbewertung durchzuführen, wählte der pU das nachfolgend beschriebene Vorgehen:

- Obwohl die Zulassungsstudien von Aflibercept VIEW 1 und VIEW 2 [4,5] für die Nutzenbewertung nicht relevant sind, da Ranibizumab nicht gemäß Zulassungsstatus eingesetzt wird, stellt der pU die Ergebnisse dar. Er führt an, dass vergleichbare Ergebnisse von Aflibercept und Ranibizumab in allen sehkraftbezogenen und morphologischen Endpunkten beobachtet worden seien, und leitet äquivalente klinische Wirksamkeit ab. Diese Aussage fließt in einen vom pU durchgeführten „deskriptiven indirekten Vergleich“ ein. Eine Aussage zum Zusatznutzen trifft er auf Basis dieser Studien nicht.
- Der pU legt eine unveröffentlichte mathematische Simulation des Herstellers von Ranibizumab aus einem Bewertungsbericht der EMA vor, die aus seiner Sicht die bestverfügbare Evidenz ist. Diese Simulation wurde auf Basis von Studien zu Ranibizumab durchgeführt, um das Anwendungsschema von Ranibizumab anzupassen. Das aktuelle Anwendungsschema führt im ersten Behandlungsjahr laut Simulation zu einer Anzahl von im Mittel 8,4 Injektionen.
- Der pU führt weiterhin an, dass jede intravitreale Injektion das gleiche Risiko einer okularen Nebenwirkung birgt. Beispielhaft für injektionsbedingte Nebenwirkungen

betrachtet der pU die Endophthalmitis. Dabei schätzt er auf Basis einer Literaturrecherche die mittlere Endophthalmitis-Rate „nach jeglicher intravitreal verabreichter Substanz“ auf 0,044 % und berechnet beispielhaft zu erwartende Endophthalmitis-Fälle unter Aflibercept und Ranibizumab. Somit postuliert der pU, dass aufgrund häufigerer Injektionen unter Ranibizumab (im Mittel 8,4) als unter Aflibercept (vom pU aus der Zulassung abgeleitet 7) weniger durch eine intravitreale Injektion bedingte Nebenwirkungen unter Aflibercept im ersten Behandlungsjahr auftreten.

- Auf Basis dieser Annahmen und Daten führt der pU abschließend einen sogenannten „deskriptiven indirekten Vergleich“ durch und nimmt dabei eine nicht endpunktbezogene Nutzen-Schaden-Abwägung vor.

Das Ergebnis des pU ist ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber Ranibizumab. Diesen begründet er mit einer Reduzierung notwendiger intravitrealer Injektionen und der kumulativen Reduzierung der damit verbundenen Nebenwirkungen sowie mit einem um etwa „20 % besseren Nutzen-Schaden-Profil“.

Diesem Vorgehen wird für die vorliegende Dossierbewertung nicht gefolgt. Aus den vorgelegten Auswertungen des pU können keine validen Aussagen zum Zusatznutzen von Aflibercept abgeleitet werden. So erfüllt der vom pU durchgeführte „deskriptive indirekte Vergleich“ nicht die Anforderungen an einen adjustierten indirekten Vergleich. Der „deskriptive indirekte Vergleich“ ist zudem nicht endpunktbezogen, was für die Ableitung einer Aussage zum Zusatznutzen aber relevant wäre. Weiterhin ist unklar, was mit einem „20 % besseren Nutzen-Schaden-Profil“ genau gemeint ist und welche Relevanz dieses Ergebnis für Patienten hat, die mit Aflibercept oder Ranibizumab behandelt werden. Darüber hinaus ist die Annahme, dass unter Ranibizumab zwangsläufig eine höhere Ereignisrate von intravitrealen Schadensereignissen auftritt, auf Basis der VIEW-Studien nicht nachvollziehbar (bezogen auf unerwünschte okuläre Ereignisse im Studienauge, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Studienabbrüche aufgrund eines unerwünschten Ereignisses). Diesen Studien ist kein Vorteil von Aflibercept gegenüber Ranibizumab zu entnehmen, obwohl Ranibizumab nicht zulassungsgemäß visusangepasst (im Mittel 8,4 Injektionen), sondern deutlich häufiger (im Mittel 12,3 Injektionen) im ersten Jahr angewendet wurde. Zudem wurden in den VIEW-Studien zulassungsgemäß im ersten Behandlungsjahr im Mittel 7,5 Injektionen mit Aflibercept verabreicht. Die Diskrepanz zur Annahme des pU mit 7 Injektionen aus der Zulassung für Aflibercept ergibt sich aus der Verabreichung nach 4 Wochen in den VIEW-Studien (4 Wochen = 1 Monat). Entsprechend sind bis zu 8 Injektionen mit Aflibercept im ersten Behandlungsjahr laut Zulassung möglich. Die bei zulassungsgemäßer Anwendung beider Substanzen zu erwartende Differenz in der Injektionsfrequenz ist somit zu vernachlässigen und nicht von direkt substanzspezifischen Nebenwirkungen zu trennen. Eine detaillierte Kommentierung zum Vorgehen des pU findet sich in Abschnitt 2.7.2.7.

Zusammenfassend ist wegen der oben beschriebenen Mängel eine valide Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept auf Basis der in Modul 4 des Dossiers vorgelegten Evidenz im Vergleich zu Ranibizumab nicht möglich. Insgesamt sind die zur Verfügung gestellten Daten für eine Nutzenbewertung nicht verwertbar. Ein Zusatznutzen von Aflibercept ist nicht belegt.

Weitere Informationen zu den Ergebnissen zum Zusatznutzen befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.2, 4.3.1.3 und 4.3.2.3 des Dossiers sowie in den Abschnitten 2.7.2.4 und 2.7.2.7 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

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

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ranibizumab einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet. Der pU äußert sich dabei nicht zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Aufzählung entfällt, da der pU in Modul 4 des Dossiers keine Studiendaten vorgelegt hat, aus denen sich ein Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ermitteln lässt.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neovaskulärer (feuchter) AMD benennt der pU Ranibizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie. Dies entspricht der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA.

Der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird gefolgt.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienauswahl befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Der pU führt aus, dass für erwachsene Patienten mit neovaskulärer (feuchter) AMD ein Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber Ranibizumab in der jeweils aktuellen Zulassung belegt werden müsste.

Der pU beschreibt entlang der PICO-Kriterien die von ihm definierten Einschlusskriterien für die Fragestellung. Hierbei führt der pU aus, dass Patienten, die aufgrund ihrer AMD bereits behandelt wurden, bei der Suche nach Studien ausgeschlossen wurden. Er beschreibt weiterhin die aus seiner Sicht patientenrelevanten Endpunkte und dass die Nutzenbewertung auf Basis von RCTs durchgeführt werden soll. Er äußert sich bereits an dieser Stelle zum Studienpool und zum Ausmaß des Zusatznutzens. Da keine relevanten RCTs zur Beantwortung der Fragestellung vorliegen, beschreibt der pU die Notwendigkeit, auf die bestverfügbare Evidenz zurückgreifen zu müssen.

Für Aflibercept sieht die Zulassung folgendes Behandlungsschema mit einer Einzeldosierung von 2 mg vor: „Die Behandlung mit Aflibercept wird mit 3 Injektionen im monatlichen Abstand initiiert, gefolgt von 1 Injektion alle 2 Monate. Eine Kontrolle zwischen den Injektionen ist nicht notwendig.

Nach den ersten 12 Monaten der Behandlung mit Aflibercept kann das Behandlungsintervall basierend auf dem funktionellen und morphologischen Verlauf verlängert werden. In diesem Fall sollte das Kontrollintervall durch den behandelnden Arzt festgesetzt werden, dieses kann häufiger sein als das Injektionsintervall.“ [3].

Die Behandlung mit Ranibizumab erfolgt laut Zulassung monatlich als intravitreale Einzelinjektion (0,5 mg) „und wird so lange fortgesetzt, bis der maximale Visus erreicht ist. Dieser gilt als erreicht, wenn der Visus des Patienten unter Behandlung mit Ranibizumab bei 3 aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil bleibt.

Anschließend sollte der Visus des Patienten monatlich kontrolliert werden.

Die Behandlung wird wieder aufgenommen, wenn bei der Kontrolle ein Verlust der Sehschärfe infolge einer feuchten AMD festgestellt wird. Monatliche Injektionen sollten verabreicht werden, bis der Visus erneut bei drei aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil bleibt (dies setzt mindestens zwei Injektionen voraus). Das Zeitintervall zwischen zwei Injektionen sollte einen Monat nicht unterschreiten.“ [6].

Die vom pU beschriebene Fragestellung, die definierten Interventionen und die Beschränkung auf RCTs sind nachvollziehbar. Unklar ist, warum Patienten, die aufgrund ihrer AMD bereits behandelt wurden, bei der Suche nach Studien ausgeschlossen wurden. Dieser Ausschlussgrund wird auch nur tabellarisch aufgeführt und nicht im Text erläutert. Aus der Zulassung ergibt sich nicht, dass eine Vorbehandlung der Patienten nicht möglich ist. In der tabellarischen Darstellung der Ein- und Ausschlusskriterien im Dossier (Abschnitt 4.2.2) spiegelt sich die von ihm als bestverfügbare beschriebene Evidenz nicht wider, u. a. werden keine Kriterien für den Einschluss weiterer Untersuchungen wie die im Bewertungsbericht

der EMA durchgeführte mathematische Simulation des Herstellers zur Anwendung von Ranibizumab benannt.

Da keine zur Beantwortung der Fragestellung geeignete Evidenz vorliegt (siehe nachfolgende Kommentierungen), entfällt eine weitere Kommentierung der Ein- und Ausschlusskriterien.

Insgesamt ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Zur Formulierung der Fragestellung und Einschlusskriterien ergeben sich für die Nutzenbewertung keine Konsequenzen, da keine geeignete Evidenz für die Nutzenbewertung vorliegt.
- Die Kommentierung der Aussagen zum Studienpool zur aus Sicht des pU bestverfügbaren Evidenz und zum Ausmaß des Zusatznutzens erfolgt in nachfolgenden Abschnitten.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine verwertbaren Studien bzw. Daten vorliegen (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-C) des Dossiers.

Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Bibliografische Literaturrecherche

Um die relevanten Studien zu Aflibercept zu identifizieren, war eine bibliografische Literaturrecherche gefordert, da Zulassungen vorliegen, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden. Diese wurde vom pU durchgeführt.

Aus der Prüfung der bibliografischen Literaturrecherche ergaben sich folgende Mängel:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in MEDLINE, EMBASE sowie dem Cochrane Central Register of Controlled Trials in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. Der pU hat z. B. für die Einschränkung der Suche auf den Studientyp in allen Datenbanken keine validierten Studienfilter verwendet. Zudem ist die Verwendung eines Studienfilters in den Datenbanken der Cochrane Library nicht sinnvoll, da die Besonderheiten dieser Datenbanken genau darin bestehen, dass bereits eine Qualitätsbewertung hinsichtlich bestimmter Studientypen (z. B. systematischer Übersichten oder kontrollierter klinischer Studien) stattgefunden hat.

Der pU hat außerdem auf eine separate Suche nach MeSH- und Freitextbegriffen verzichtet sowie die Suchstrategie nicht datenbankspezifisch angepasst.

Studienregister

Der pU führte die laut Dossiervorlagen geforderte Suche in Studienregistern (RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) durch.

Aus der Prüfung der Suche in Studienregistern ergaben sich keine Mängel.

Zusammenfassung

Die oben beschriebenen Mängel in bibliografischen Datenbanken haben möglicherweise zur Folge, dass der resultierende Studienpool des pU für den direkten Vergleich nicht vollständig ist. Auf eine Vollständigkeitsprüfung wurde dennoch verzichtet, da die eingeschlossenen Studien den Zulassungsstatus nicht abbilden und der pU für die Nutzenbewertung keine relevante direkt vergleichende Studie vorlegt.

Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die bibliografische Literaturrecherche und die Studienregistersuche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Ranibizumab wurden nach Angaben des pU durchgeführt, um Studien mit einem direkten Vergleich mit Aflibercept zu identifizieren und, falls diese nicht vorhanden sind, nicht randomisierte vergleichende Studien für einen indirekten Vergleich zu identifizieren.

Bibliografische Literaturrecherche

Aus der Prüfung der bibliografischen Literaturrecherche ergaben sich leichte Mängel:

Der pU hat auf eine separate Suche nach MeSH- und Freitextbegriffen verzichtet sowie die Suchstrategie nicht datenbankspezifisch angepasst.

Studienregister

Aus der Prüfung der Suche in Studienregistern ergaben sich leichte Mängel:

Im Flussdiagramm zur durchgeführten Recherche in Studienregistern nach Studien zu Ranibizumab (Dossier, Modul 4, Abschnitt 4.3.2.2.1) werden durch alle Studienregister insgesamt 681 Treffer identifiziert, laut der Dokumentation der einzelnen Register (Dossier, Anhang 4B, Modul 4) hätten es jedoch 682 Treffer sein müssen.

Zusammenfassung

Eine Überprüfung der Vollständigkeit der Suche nach Studien zu Ranibizumab ist nicht erforderlich, da keine Studie entsprechend der Zulassung durch die bibliografische Recherche seitens des pU identifiziert bzw. eingeschlossen worden ist.

Weitere Untersuchungen

Der pU hat außerdem eine orientierende Suche in PubMed durchgeführt, um Reviews zu Endophthalmitis-Raten bei der Therapie mit intravitrealen Anti-Vascular-Endothelial-Growth-Factor(VEGF)-Medikamenten zu identifizieren.

Eine Bewertung dieser Suche ist nicht möglich, da im Dossier keine Details dazu genannt werden. Es fehlen Angaben zur Suchstrategie sowie zum Datum der Suche.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.3.1 Anhang 4-D, 4-E) des Dossiers.

Der pU führt an, dass keine relevanten direkt vergleichenden RCTs von Aflibercept mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung vorliegen. Als Grund gibt er an, dass in von ihm identifizierten RCTs (VIEW 1 und VIEW 2) [4,5] Ranibizumab nicht gemäß aktuellem Zulassungsstatus eingesetzt wurde. In diesen Studien wird Ranibizumab monatlich eingesetzt, unabhängig davon, ob der Visus bei 3 aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil war und laut Zulassung die Medikation abgesetzt werden muss [6]. Der pU beschreibt die Studien VIEW 1 und VIEW 2 trotzdem im Dossier und leitet aus diesen Studien ab, dass Aflibercept und Ranibizumab eine äquivalente Wirksamkeit haben.

Daten für einen indirekten Vergleich oder aus nicht randomisierten vergleichenden Studien wurden vom pU nicht vorgelegt, da es laut pU auch hier keine Studien mit Ranibizumab im Anwendungsschema gemäß Fachinformation gibt [6] bzw. die nicht randomisierten vergleichenden Studien nicht den Ein- und Ausschlusskriterien des Dossiers (siehe Abschnitt 4.2.2. und 4.3.2.2.1) entsprachen.

Neben den Studien VIEW 1 und VIEW 2 legt der pU Daten aus weiteren Untersuchungen vor (Modul 4, Abschnitt 4.3.2.3). Hierzu gehören eine unveröffentlichte mathematische Simulation des Herstellers von Ranibizumab aus einem Bewertungsbericht der EMA [7] und Auswertungen zum Risiko für ein okulares Schadensereignis jeder intravitrealen Injektion. Zudem beschreibt er einen sogenannten „deskriptiven indirekten Vergleich“. Diesen „deskriptiven indirekten Vergleich“ verortet er allerdings nicht auch in Abschnitt 4.3.2.3 von

Modul 4 (Abschnitt zu indirekten Vergleichen), sondern erst in Abschnitt 4.4.2 (Abschnitt zur Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich des Wahrscheinlichkeit und Ausmaß).

Die Ausführungen des pU, dass in den von ihm identifizierten Studien Ranibizumab nicht im aktuellen Zulassungsstatus eingesetzt wurde, sind nachvollziehbar.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Für den Vergleich von Aflibercept mit Ranibizumab liegen keine relevanten Studien vor.
- Die Kommentierung der weiteren Untersuchungen und des „deskriptiven indirekten Vergleichs“ befinden sich in Abschnitt 2.7.2.7.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Angaben des pU zu RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.3.1.2 und 4.3.1.3 sowie in Anhang 4-F und 4-G) des Dossiers.

Obwohl in den beiden Zulassungsstudien für Aflibercept (VIEW 1 und VIEW 2) [4,5] nach Angaben des pU und nach Überprüfung der vorgelegten Studiendaten im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung Ranibizumab nicht gemäß dem aktuellen Zulassungsstatus eingesetzt wurde, stellt der pU die Ergebnisse beider Studien im Dossier dar, um sie für einen „deskriptiven indirekten Vergleich“ zu verwenden (siehe Abschnitt 2.7.2.7). Die VIEW-1- und VIEW-2-Studien hatten eine Dauer von jeweils 52 Wochen gefolgt von einer explorativen Studienphase von weiteren 44 Wochen. In diesen Studien wird Ranibizumab monatlich eingesetzt, unabhängig davon, ob der Visus bei 3 aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil war und laut Zulassung die Medikation abgesetzt werden muss [6]. Eine integrierte Analyse des pU zu den VIEW-1- und VIEW-2-Studien nach 52 Wochen (Aflibercept vs. Ranibizumab) ergab im ersten Behandlungsjahr im Mittel (Standardabweichung [SD]) 7,5 (1,2) vs. 12,3 (1,9) Injektionen (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.1.9.7). Der pU leitet auf Basis dieser beiden Studien keinen Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber Ranibizumab hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte ab. Allerdings leitet der pU aus den Studienergebnissen zum primären Endpunkt der Studien (Erhalt der Sehkraft) ab, dass Aflibercept im aktuellen Zulassungsstatus gegenüber einer monatlichen Gabe von Ranibizumab als „klinisch äquivalent betrachtet werden“ könne, da die Nichtunterlegenheit von Aflibercept gegenüber Ranibizumab gezeigt wurde. Die Aussage einer „klinischen Äquivalenz“ verwendet er im Folgenden, um einen Zusatznutzen im Rahmen eines „deskriptiven indirekten Vergleichs“ abzuleiten.

Es ergibt sich folgende Konsequenz für die Nutzenbewertung:

- Da keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien aus einem direkten Vergleich vorliegen, sind auch die Ausführungen des pU zu Studienergebnissen nicht relevant. Damit entfallen weitere Kommentare zu Studiendesign, Verzerrungspotenzial, Population etc.

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Aflibercept herangezogen (siehe auch 2.7.2.3.2).

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Aflibercept herangezogen (siehe auch 2.7.2.3.2).

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Die Angaben des pU zu weiteren Untersuchungen befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.3.2.3 und 4.4) des Dossiers. Der pU verortet im Modul 4 den sogenannten „deskriptiven indirekten Vergleich“ im Abschnitt 4.4.2 (Abschnitt zur Zusammenführung der Aussagen zum Zusatznutzen einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß). Sinnvollerweise wäre der „deskriptive indirekte Vergleich“ eher zunächst in Modul 4, Abschnitt 4.3.2.3 (Weitere Untersuchungen) zu erwarten gewesen. Die Kommentierung des gesamten Vorgehens des pU zur Ableitung des Zusatznutzens von Aflibercept wurde daher im vorliegenden Abschnitt vorgenommen.

Da es keine relevanten Studien mit Ranibizumab gibt, in denen der Wirkstoff entsprechend der Zulassung, d. h. abhängig vom Erreichen eines stabilen Visus, eingesetzt wurde, wählt der pU das nachfolgend beschriebene Vorgehen.

Zunächst legt der pU Untersuchungen vor, um die entsprechenden Daten für die Ableitung eines „deskriptiven indirekten Vergleichs“ zu verwenden. Zu diesen Untersuchungen gehören eine unveröffentlichte mathematische Simulation des Herstellers von Ranibizumab aus einem Bewertungsbericht der EMA [7] und Auswertungen zum Risiko für ein okulares Schadensereignis jeder intravitrealen Injektion. Beides wird nachfolgend kurz erläutert.

Der Hersteller von Ranibizumab führte die mathematische Simulation mit dem Ziel durch, das Behandlungsschema für Ranibizumab anzupassen. Ausgehend von Post-hoc-Analysen der Studien mit Ranibizumab wurde das mögliche Behandlungsergebnis bei verändertem Behandlungsschema abgeschätzt. Darüber hinaus wurde mithilfe der Simulation die Anzahl der Injektionen bei verschiedenen Behandlungsschemata abgeschätzt. Die Simulation ergab, dass mit dem aktuell zugelassenen Behandlungsschema mit im Mittel 8,4 Injektionen Ranibizumab im ersten Behandlungsjahr zu rechnen ist. Hierbei erfolgt eine Absetzung der Behandlung mit Ranibizumab, sobald bei 3 aufeinanderfolgenden Kontrollen ein stabiler Visus erreicht wird.

Darüber hinaus beschreibt der pU, dass jede intravitreale Injektion ein Risiko für ein okulares Schadensereignis birgt. Dabei postuliert er, dass jede Injektion unabhängig vom injizierten

Wirkstoff das gleiche Risiko bedeutet. Am Beispiel der Endophthalmitis (ein seltenes, aber potenziell schwerwiegendes UE) möchte der pU das Risiko einer intravitrealen Injektion darstellen. Hierzu führt er eine bibliografische Recherche durch. Er kommt zu dem Ergebnis, dass die mittlere Endophthalmitis-Rate „nach jeglicher intravitreal verabreichter Substanz 0,044 %“ beträgt. Dieses Ergebnis wurde nicht überprüft, da dem Vorgehen des pU zur Ableitung eines Zusatznutzens insgesamt nicht gefolgt wurde (siehe nachfolgende Beschreibung).

Den sich anschließenden „deskriptiven indirekten Vergleich“, den der pU auf Basis dieser Daten durchführt, stützt er auf folgende Annahmen:

- Aus den VIEW-Studien lässt sich äquivalente klinische Wirksamkeit von Aflibercept im Vergleich zu Ranibizumab ableiten.
- Auf Basis der vom pU geschätzten Endophthalmitis-Rate von 0,044 % (unabhängig vom injizierten Wirkstoff) und der Prävalenz für die neovaskuläre feuchte AMD in Deutschland berechnet der pU beispielhaft die zu erwartenden Endophthalmitis-Fälle unter Aflibercept und Ranibizumab. Hierzu zieht er für eine Analyse die mittlere Anzahl von Injektionen im ersten Behandlungsjahr aus den VIEW-Studien heran (Aflibercept: 7,5; Ranibizumab: 12,3) und für eine andere Analyse die Anzahl zu erwartender Injektionen im ersten Behandlungsjahr nach aktuellem Anwendungsschema (Aflibercept: 7; Ranibizumab: 8,4). Diese Berechnungen sollen dazu dienen, den aus Sicht des pU zu erwartenden geringeren Schaden von Aflibercept gegenüber Ranibizumab aufgrund weniger Injektionen zu zeigen. Er postuliert, dass aufgrund häufigerer Injektionen unter Ranibizumab als unter Aflibercept weniger injektionsbedingte Nebenwirkungen unter Aflibercept auftreten.

Der pU postuliert als Ergebnis einen Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber Ranibizumab nach aktuellem Zulassungsstatus. Dieser beruhe auf einer Reduzierung notwendiger intravitrealer Injektionen und der kumulativen Reduzierung der damit verbundenen injektionsbedingten Nebenwirkungen sowie auf einem um etwa „20 % besseren Nutzen-Schaden-Profil“. Davon unabhängig beschreibt der pU, dass Aflibercept das Potenzial habe, die „Behandlungs- und Compliance-Belastung des Patienten“ zu verbessern, da unter Aflibercept im ersten Jahr weniger Kontrolluntersuchungen als unter Ranibizumab nötig sind. Nach den ersten 3 monatlichen Aflibercept-Injektionen sind laut Zulassung zwischen den Injektionen alle 2 Monate keine Kontrolluntersuchungen nötig [3]. Für Ranibizumab ist eine monatliche Kontrolle vorgesehen [6]. Daten zur Compliance und zu potenziell durch eine erhöhte Compliance verbesserten Effekten bezüglich patientenrelevanter Endpunkte legt der pU nicht vor.

Aus folgenden Gründen ist das Vorgehen des pU nicht angemessen:

Der vom pU durchgeführte „deskriptive indirekte Vergleich“ erfüllt nicht die Anforderungen an einen adjustierten indirekten Vergleich. So werden noch nicht einmal Studienarme

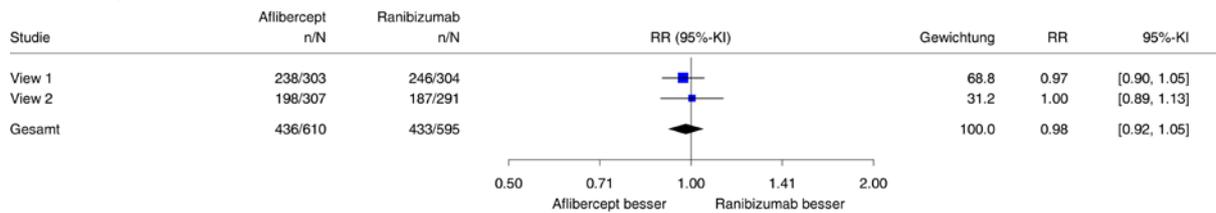
verschiedener Studien zueinander in Beziehung gesetzt. Der pU nimmt stattdessen eine Nutzen-Schaden-Abwägung vor, die nicht endpunktbezogen ist. Die Bewertung patientenrelevanter Endpunkte ist aber notwendig, um eine Abwägung von positiven und negativen Effekten vornehmen zu können. Weiterhin ist unklar, was mit einem „20 % besseren Nutzen-Schaden-Profil“ genau gemeint ist und welche Relevanz dieses Ergebnis für Patienten hat, die mit Aflibercept oder Ranibizumab behandelt werden. Der vom pU durchgeführte „deskriptive indirekte Vergleich“ ist für die Bewertung des Zusatznutzens daher nicht verwendbar. Somit entfällt eine detaillierte Kommentierung der Ergebnisse aus den verschiedenen Auswertungen des pU.

Eine wesentliche Voraussetzung des pU in seiner Beschreibung eines möglichen Zusatznutzens von Aflibercept im Vergleich zu Ranibizumab ist die Annahme, dass eine erhöhte Zahl von Injektionen vermehrt zu okularen Schadensereignissen führt. Um diese Annahme zu überprüfen, wurden auf Basis der beiden VIEW-Studien vom IQWiG orientierende Meta-Analysen hinsichtlich der Schadensendpunkte unerwünschte okuläre Ereignisse im Studienauge, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Studienabbrüche aufgrund eines unerwünschten Ereignisses berechnet.

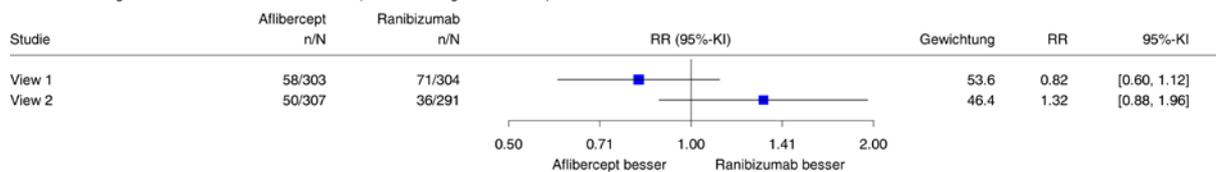
In den VIEW-Studien wurde Aflibercept innerhalb des ersten Jahres im Mittel (SD) 7,5(1,2)-mal injiziert, Ranibizumab wurde dagegen 12,3(1,9)-mal gegeben. Die Meta-Analysen der unerwünschten Ereignisse zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Abbildung 1). Die Ergebnisse der VIEW-Studien stützen damit eine wesentliche Annahme des pU nicht, und das, obwohl der Unterschied in der Anzahl der Injektionen zwischen den Behandlungsgruppen größer war als bei dem aktuellen Zulassungsstatus von Ranibizumab zu erwarten.

Darüber hinaus wurde beispielhaft das schwerwiegende unerwünschte okuläre Ereignis einer Endophthalmitis, das vom pU als ein Risiko der intravitrealen Injektion beschrieben wurde, ausgewertet. Der pU bezieht sich bei seinen Bewertungen nicht auf die Daten der VIEW-Studien, die zur Endophthalmitis erhoben und in Modul 4 des Dossiers dargestellt wurden. In der VIEW-1-Studie trat eine Endophthalmitis innerhalb von 52 Wochen unter Ranibizumab 3-mal auf und bei weiterer Behandlung über 44 Wochen wurden 2 zusätzliche Ereignisse gezählt. Unter Aflibercept trat keine Endophthalmitis auf. In der VIEW-2-Studie wurde in keiner der Behandlungsgruppen eine Endophthalmitis festgestellt. Insgesamt lässt sich aus diesen Ergebnissen keine Schlussfolgerung ziehen, insbesondere da Ranibizumab häufiger als notwendig verabreicht wurde.

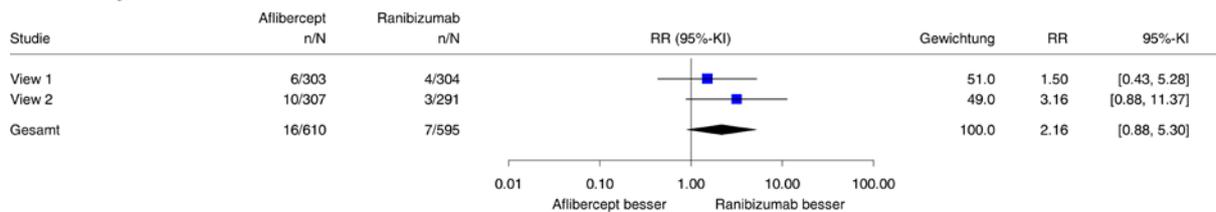
Aflibercept vs. Ranibizumab

jegliches okulares TEAE im Studienauge, 52 Wochen
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Aflibercept vs. Ranibizumab

jegliches SUE, 52 Wochen
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

Aflibercept vs. Ranibizumab

Studienabbruch wg. UE, 52 Wochen
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko

Abbildung 1: Meta-Analysen, Aflibercept vs. Ranibizumab, jegliches nach Behandlung auftretende okulare UE im Studienauge, jegliches SUE und Studienabbruch wegen eines UE¹ (Behandlungsdauer jeweils 52 Wochen mit durchschnittlich 7,5 Injektionen Aflibercept vs. 12,3 Injektionen Ranibizumab).

Als letzter Aspekt ist zu nennen, dass sich der vom pU postulierte Vorteil von Aflibercept gegenüber Ranibizumab aus einem Unterschied von ca. einer Injektion im ersten Behandlungsjahr ergeben soll. Entsprechend der Zulassung sind 7 bis 8 Injektionen mit Aflibercept im ersten Behandlungsjahr möglich. In den VIEW-Studien wurde Aflibercept im Mittel 7,5 (SD 1,2) im ersten Behandlungsjahr eingesetzt, für Ranibizumab geht der pU auf Basis der Simulation des Herstellers von Ranibizumab von 8,4 Injektionen im ersten Behandlungsjahr aus.

Es ergibt sich folgende Konsequenz für die Nutzenbewertung:

¹ für VIEW 2 nach Behandlungsbeginn

- Die vom pU vorgelegten Auswertungen zum Vergleich von Aflibercept mit Ranibizumab können nicht zur Nutzenbewertung herangezogen werden. Es liegen somit keine verwertbaren Ergebnisse vor.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise auf einen direkten Vergleich zwischen Aflibercept und Ranibizumab und die Ergebnisse aus Unterlagen, die er im Abschnitt 4.3.2.3.3.1 „weitere Untersuchungen“ darstellt, bzw. einen von ihm durchgeführten sogenannten „indirekten deskriptiven Vergleich“ (siehe Abschnitt 4.4.2). Die von ihm in Modul 4 dargestellten Daten sind jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept nicht verwertbar (siehe Abschnitt 2.7.2.7).

Es ergibt sich folgende Konsequenz für die Nutzenbewertung:

- Da keine relevanten Studien für einen direkten oder indirekten Vergleich bzw. nicht randomisierten vergleichenden Studien vorliegen und keine verwertbaren Angaben aus anderen Auswertungen, werden die Angaben des pU zur Aussagekraft der Nachweise für die vorliegende Nutzenbewertung nicht kommentiert.

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers. Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens beschreibt der pU in seinem Dossier nicht.

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zum Ausmaß des Zusatznutzens sowie zu Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen auf den von ihm durchgeführten „deskriptiven indirekten Vergleich“, in den Ergebnisse der beiden Zulassungsstudien von Aflibercept, Berechnungen des Herstellers von Ranibizumab aus einem Bewertungsbericht der EMA sowie Annahmen zum Ausmaß des Schadens eingeflossen sind.

Aus diesen Ergebnissen leitet der pU einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber Ranibizumab für erwachsene Patienten (≥ 50 Jahre) mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration ab. Für die Fragestellung liegen jedoch aus den zuvor genannten Gründen weder aus direkt vergleichenden Studien noch aus anderen

Auswertungen verwertbare Ergebnisse vor. Die Altersbegrenzung wird vom pU vermutlich aus den Zulassungsstudien übernommen, in der Definition zur Population im Dossier findet sich diese Beschränkung nicht.

Es ergibt sich folgende Konsequenz für die Nutzenbewertung:

- Da keine relevanten bzw. verwertbaren Studien oder Angaben vorliegen, werden die Ausführungen des pU zum Ausmaß des Zusatznutzens sowie zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nicht kommentiert.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Aflibercept eingesetzt, da laut pU keine Studien vorlagen, in denen Ranibizumab im aktuellen Zulassungsstatus eingesetzt wurde (siehe Modul 4, Abschnitt 4.5.1). Diese Begründung ist nachvollziehbar.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Aflibercept herangezogen.

Die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage des unveröffentlichten Bewertungsberichtes der EMA mit einer mathematischen Simulation des Herstellers befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.5.2) des Dossiers. Der pU begründet die Vorlage der Ergebnisse des Bewertungsberichtes der EMA damit, dass keine vergleichenden Studien vorliegen, in denen Ranibizumab im aktuellen Zulassungsstatus eingesetzt wurde. Somit lagen keine direkt vergleichenden Studien vor und auch keine vergleichenden Studien, die für einen adjustierten indirekten Vergleich hätten herangezogen werden können. Aus Sicht des pU ist der Bewertungsbericht der EMA mit einer mathematischen Simulation des Herstellers daher die bestverfügbare Evidenz (an anderen Stellen in Modul 4 ordnet der pU sie der Evidenzstufe V zu) und damit die Bewertungsgrundlage.

Die Darstellung der vom pU als „deskriptiven indirekten Vergleich“ bezeichneten Auswertung begründet der pU nicht in Modul 4, Abschnitt 4.5.2.

Allein aus der Tatsache, dass keine Studien im aktuellen Zulassungsstatus von Ranibizumab vorliegen, kann nicht abgeleitet werden, dass auf methodisch unzureichende Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens zurückgegriffen werden kann. Dem pU wird gefolgt, dass Studien, in denen Ranibizumab nicht im aktuellen Zulassungsstatus eingesetzt wurde, nicht

zur Nutzenbewertung herangezogen werden können. Der Ableitung von Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis der im Dossier präsentierten Auswertungen wird nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.7.2.7).

Es ergibt sich folgende Konsequenz für die Nutzenbewertung:

- Die vom pU herangezogenen Auswertungen werden nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Der pU begründet in Modul 4 (Abschnitt 4.5.3), warum aus seiner Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

Der pU beschreibt, dass die VIEW-Studien vor Anpassung des Zulassungsstatus von Ranibizumab durchgeführt wurden und daher Ranibizumab nicht nach dem aktuellen Anwendungsschema eingesetzt wurde. Zudem beschreibt er, dass Studien mit „enormen Patientenzahlen“ notwendig wären, um Unterschiede bei seltenen intravitrealen Nebenwirkungen beobachten zu können.

Dem pU wird gefolgt, dass die VIEW-Studien vor Änderung der Anpassung des Zulassungsstatus von Ranibizumab durchgeführt wurden. Allerdings entspricht das Anwendungsschema von Ranibizumab in den VIEW-Studien auch nicht dem zugelassenen Anwendungsschema vor dessen Anpassung, da auch hier ein visusbasiertes Bedarfsschema verfolgt wurde, unter dem laut Berechnungen des Herstellers im Bewertungsbericht der EMA 6,4 Injektionen zu erwarten gewesen wären (siehe bspw. Modul 3, Abschnitt 3.2.2).

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Laut pU wurden keine Surrogatendpunkte verwendet. Da keine relevanten Studien zum Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Bewertung vorliegen, wird die Verwendung von Surrogatendpunkten im Dossier des pU nicht weiter kommentiert.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Angaben des pU zur Erkrankung sind in ihrer Darstellung nachvollziehbar und plausibel. Aflibercept ist für erwachsene Patienten mit einer feuchten AMD zugelassen.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der therapeutische Bedarf liegt laut Angabe des pU in der Stabilisierung der Sehfähigkeit (Visusstabilisierung) nach einer initialen Sehverbesserung. Die Angaben des pU zum therapeutischen Bedarf sind in ihrer Darstellung nachvollziehbar und plausibel.

3.1.3 Prävalenz und Inzidenz

Der pU führt aus, dass die Prävalenz der AMD in Deutschland auf bis zu 4,5 Mio. Betroffene geschätzt wird [8,9], wovon die feuchte AMD ca. 10 % ausmacht [10]. Aufgrund der „unzureichenden“ Datenlage zur Epidemiologie der feuchten AMD bezieht sich der pU für die weitere Fundierung der Prävalenz auf eine Veröffentlichung von Smith et al. aus dem Jahr 2001, welche 3 internationale Studien zur Epidemiologie der AMD zusammenfasst [11]. Die 3 Studien sind die „Beaver Dam Eye Study“ [12] (USA), die „Blue Mountain Eye Study“ [13] (Australien) und die „Rotterdam Study“ [14] (Niederlande).

Aus der Veröffentlichung von Smith et al. entnimmt der pU Prävalenzschätzer für 4 verschiedene Altersgruppen (55–64, 65–74, 75–84, 85+) und wendet diese auf den vorausgerechneten Bevölkerungsstand für das Jahr 2013 an. Zur Berechnung der Inzidenz bezieht sich der pU auf altersspezifische Inzidenzraten (5 Altersgruppen: 60–64, 65–69, 70–74, 75–79, 80+) auf Grundlage der Rotterdam Study [14].

Der pU geht somit für das Jahr 2013 von einer GKV-Zielpopulation von 305 000 Patienten mit neovaskulärer AMD aus sowie einer jährlichen Inzidenz von 30 200 Patienten.

Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

Aufgrund der Alterung der Gesellschaft nimmt der pU an, dass die Inzidenz – und somit die Prävalenz – der altersabhängigen feuchten AMD in Deutschland zunehmen wird.

Bewertung des Instituts

Die Datenlage zur Epidemiologie der AMD in Deutschland ist unzureichend. Die Verwendung der Studie von Smith et al. ist daher als Grundlage für eine plausible Schätzung der Prävalenz der feuchten AMD in Deutschland geeignet. Jedoch werden die Übertragbarkeit

und die daraus resultierende Unsicherheit der Schätzung nicht hinreichend berücksichtigt. Bei den Angaben zur Inzidenz findet so eine Unterschätzung statt, zumindest für bestimmte Altersgruppen, da die verwendete Rotterdam-Studie keine Inzidenzen für Patienten jünger als 60 Jahre verzeichnet.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In der vorliegenden Nutzenbewertung ist ein Zusatznutzen von Aflibercept auf Basis der Daten nicht belegt (siehe Abschnitt 2.5).

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

In den folgenden Berechnungen wird davon ausgegangen, dass pro Patient nur ein Auge behandelt wird.

3.2.1 Behandlungsdauer

Für den Behandlungsmodus von Aflibercept gibt der pU eine kontinuierliche Behandlung an. Im ersten Jahr ergeben sich laut pU aufgrund des vorgeschriebenen Behandlungsschemas somit 7 Injektionen. Für das 2. bzw. die darüber hinausgehenden Jahre macht der pU keine Angaben.

Für den Behandlungsmodus von Ranibizumab, die zweckmäßige Vergleichstherapie, gibt der pU eine kontinuierliche Behandlung an. Die Anzahl der Behandlungstage hängt davon ab, ob auf Grundlage der Kontrolluntersuchung Injektionen vorgenommen werden. Hier geht der pU von durchschnittlich 8,4 Injektionen pro Jahr aus.

Für Aflibercept schreibt die Fachinformation für das 1. Jahr ein fixes Behandlungsschema vor (7 Injektionen pro Jahr) und geht im 2. Jahr von einer individualisierten Therapie aus, wobei es keine ausdrückliche Beschränkung der Anzahl der Injektionen gibt. Laut Fachinformation kann das Behandlungsintervall nach den ersten 12 Monaten basierend auf dem funktionellen und morphologischen Verlauf verlängert werden. Das Kontrollintervall hierfür, welches kürzer als das Behandlungsintervall sein kann, soll durch den behandelnden Arzt festgesetzt werden. Diese Individualisierung durch den behandelnden Arzt erfolgt u. a. aufgrund von Kontrollen des morphologischen Verlaufs, welche üblicherweise mittels einer Spectral-Domain-optischen Kohärenztomografie (SD-OCT) durchgeführt werden.

Bei Ranibizumab ist laut Fachinformation lediglich die Mindestzahl der Injektionen in der Initialbehandlung bzw. bei Wiederaufnahme nach Verschlechterung vorgegeben, im Übrigen ist die Behandlung individualisiert und die Verlaufsdiagnostik erfolgt durch Kontrolle des Visus. Laut Fachinformation wird in der Initialbehandlung mindestens 3-mal eine monatliche Injektion verabreicht. Die monatlichen Injektionen werden fortgesetzt, bis der Visus des

Patienten bei 3 aufeinanderfolgenden Behandlungen stabil bleibt. Danach finden monatliche Kontrollen des Visus statt. Bei einer Verschlechterung werden erneut monatliche Injektionen gegeben, bis der Visus bei 3 aufeinanderfolgenden Kontrollen stabil bleibt (dies setzt mindestens 2 Injektionen voraus). Das Zeitintervall zwischen 2 Injektionen sollte jedoch 1 Monat nicht unterschreiten. Eine Verlaufskontrolle mithilfe einer SD-OCT ist durch die Fachinformation nicht regelhaft vorgesehen.

3.2.2 Verbrauch

Für Aflibercept wurde noch keine amtliche DDD festgelegt. Der pU gibt an, dass daher gemäß dem für Ranibizumab angewandten Verfahren der Arbeitsgruppe ATC/DDD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen entsprechende Berechnungen für Aflibercept durchgeführt worden sind. Hieraus ergeben sich 0,018 Dosisseinheiten als DDD. Die genaue Quelle bzw. Herleitung dieser Zahl bleibt jedoch unklar. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie gibt der pU eine DDD von 0,036 Dosisseinheiten an.

In beiden Fällen versäumt der pU es, den Jahresverbrauch nach Fachinformation in DDDs darzustellen.

3.2.3 Kosten

Der pU gibt für die Preise für Aflibercept und Ranibizumab keine Quelle an, sodass die Herkunft nicht nachvollzogen werden kann. Die Angaben des pU weichen leicht von der Lauer-Taxe vom Stand 01.02.2013 ab. Die Kosten für Aflibercept und Ranibizumab sind nach Abzug der Rabatte 1075,04 € bzw. 1102,58 € pro Durchstechflasche.

Die Angaben des pU sind in ihrer Größenordnung plausibel.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen

Der pU führt aus, dass die zusätzlich notwendigen Leistungen sich aus 3 Elementen zusammensetzen: (1) die Kontrolluntersuchungen, (2) die intravitreale Injektion und (3) die postoperative Kontrolle. Aus Sicht des pU werden die Kontrolluntersuchungen durch die Quartalspauschale abgedeckt. Für die intravitreale Injektion und die darauffolgende postoperative Kontrolle führt der pU aus, dass es keine EBM-Ziffer gibt. Dies, obwohl die intravitreale Behandlung mit Ranibizumab eine Leistung der GKV darstellt. Vielfach haben einzelne Kassen Selektivverträge abgeschlossen oder erstatten die Kosten mitunter direkt. Um die Berechnungen durchführen zu können, geht der pU von einer Zahlung von 265 € je intravitrealer Injektion und von 50 € je postoperativer Kontrolle aus. Dies ist aus Sicht des Instituts eine plausible Annahme.

Eine vom pU erwähnte, aber in der Berechnung nicht verwandte Zusatzleistung ist die SD-OCT-Verlaufuntersuchung. Hierfür gibt es bisher ebenfalls keine EBM-Ziffer. Vielfach findet auch hier eine Zahlung über Selektivverträge statt, sodass aus Sicht des Instituts Kosten in Höhe von 60 € plausibel sind.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU gibt als Jahrestherapiekosten für Aflibercept 9828,66 € und für Ranibizumab 11 964,75 € an.

Die Herleitung dieser Jahrestherapiekosten beruht auf einer Reihe von Annahmen, die nur bedingt durch die Fach- und Gebrauchsinformation gedeckt sind. Zudem macht der pU keine Angaben über die Jahrestherapiekosten nach dem 1. Jahr der Therapie. Eine genaue Berechnung der Jahrestherapiekosten wird durch das Fehlen von EBM-Ziffern für eine Reihe von notwendigen Zusatzleistungen sowie das teilweise individualisierte Behandlungsschema für beide Therapien erschwert (vgl. Abschnitt 3.2.1 und 3.2.4).

Für die Kosten pro Injektion inkl. Zusatzleistungen geht das Institut bei Aflibercept von 1404,94 € aus. Unter Beachtung der Vorgaben der Fachinformation fallen für Aflibercept im 1. Therapiejahr Jahrestherapiekosten in Höhe von 9789,88 € an. In den folgenden Therapiejahren sind die minimalen Jahrestherapiekosten inkl. Zusatzleistungen 1509,64 € (dauerhafte Behandlung, aber nur 1 Injektion notwendig) und die maximalen Jahrestherapiekosten inkl. Zusatzleistungen 17 460,08 € (Annahme von 12 Injektionen pro Jahr, die Fachinformation sieht keine Beschränkung der Injektionsanzahl vor).

Für die Kosten pro Injektion inkl. Zusatzleistungen geht das Institut bei Ranibizumab von 1432,18 € pro Injektion aus. Unter Beachtung der Vorgaben der Fachinformation fallen für Ranibizumab minimale Jahrestherapiekosten inkl. Zusatzleistungen von 4311,44 € (nur 3 Injektionen notwendig) und maximale Jahrestherapiekosten inkl. Zusatzleistungen von 17 066,96 € (max. 12 Injektionen pro Jahr laut Fachinformation) an. Im 2. und weiteren Therapiejahren können die minimalen Jahrestherapiekosten auf 2894,16 € fallen (nur 2 Injektionen notwendig).

3.2.6 Versorgungsanteile

Aufgrund fehlender Daten macht der pU keine Angaben über den erwartenden Versorgungsanteil, geht aber im Weiteren bei der Zahl der behandelten Patienten von der von ihm veranschlagten Inzidenz von 30 200 Patienten pro Jahr aus. Somit werden Patienten, die länger als ein Jahr behandelt werden, nicht berücksichtigt.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Datenlage zur Epidemiologie der AMD in Deutschland ist unzureichend. Die Verwendung einer internationalen, zusammenfassenden epidemiologischen Studie ist daher als Grundlage für eine plausible Schätzung der Prävalenz der feuchten AMD in Deutschland geeignet.

Eine genaue Berechnung der Jahrestherapiekosten wird durch das Fehlen von EBM-Ziffern für eine Reihe von notwendigen Zusatzleistungen sowie das teilweise individualisierte Behandlungsschema für beide Therapien erschwert (vgl. Abschnitt 3.2.1 und 3.2.4). Zudem

wird bei den Berechnungen davon ausgegangen, dass pro Patient nur ein Auge behandelt wird. Bei Patienten, bei denen beide Augen gleichzeitig behandelt werden, ist praktisch von einer Verdoppelung der jeweiligen Therapiekosten auszugehen, da lediglich eine Einsparung der quartalsweise anfallenden Grundpauschale angenommen werden kann.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.7, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 und in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

Der pU beschreibt in nachvollziehbarer Weise den Wirkmechanismus von Aflibercept sowie anderer zugelassener Substanzen für eine Therapie der AMD. Die Beschreibung an dieser Stelle ist umfassend.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet in Deutschland entsprechen der Fachinformation [3]. Darüber hinaus stellt der pU auch den internationalen Zulassungsstatus ausreichend dar.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Der pU zitiert im Dossier (Abschnitt 3.4.1) die wesentlichen Angaben aus der Fachinformation zu Eylea [3]. Allerdings wurde ein kürzerer Abschnitt aus der Fachinformation zur Art der Anwendung (4.2), der die korrekte Injektionstechnik beschreibt, weggelassen. In Abschnitt 3.4.2 gibt der pU an, dass keine Anforderungen aus dem European Public Assessment Report (EPAR) hinsichtlich *Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels* vorliegen. Im EPAR (ein Annex 4 ist nicht vorhanden) wird allerdings aufgeführt, dass nach Abstimmung mit den zuständigen nationalen Behörden ein Informationspaket für Ärzte und Patienten erstellt werden muss, welches z. B. Material über die Technik der Injektion enthält oder Angaben dazu, welche Zeichen auf ein unerwünschtes Ereignis hinweisen könnten [15]. In Abschnitt 3.4.3 wird die Zusammenfassung des Risk-Management-Plans aus dem EPAR zitiert [15]. Zusammenfassend entsprechen die Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung den Anforderungen zur Dossiererstellung.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Der pU geht auf Grundlage einer internationalen epidemiologischen Studie für das Jahr 2013 von einer GKV-Zielpopulation von 305 000 Patienten mit neovaskulärer AMD sowie einer Inzidenz von 30 200 Patienten aus. Die Verwendung dieser Studie ist als Grundlage für eine plausible Schätzung der Prävalenz der feuchten AMD in Deutschland geeignet. Jedoch macht der pU keine Angaben zur Unsicherheit der Schätzung.

Tabelle 2: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation | Kommentar des Instituts |
|--|--|--|
| Aflibercept | 305 000 | Diese Angabe ist in der Größenordnung plausibel, jedoch macht der pU zur Unsicherheit der Schätzung keine Angaben. |
| GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer | | |

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Eine genaue Berechnung der Jahrestherapiekosten wird durch das Fehlen von EBM-Ziffern für eine Reihe von notwendigen Zusatzleistungen sowie das teilweise individualisierte Behandlungsschema für beide Therapien erschwert (vgl. Abschnitt 3.2.1 und 3.2.4). Zudem wird bei den Berechnungen davon ausgegangen, dass pro Patient nur ein Auge behandelt wird. Bei Patienten, bei denen beide Augen gleichzeitig behandelt werden, ist praktisch von einer Verdoppelung der jeweiligen Therapiekosten auszugehen, da lediglich eine Einsparung der quartalsweise anfallenden Grundpauschale angenommen werden kann.

Tabelle 3: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Patientenpopulation | Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^a | Kommentar des Instituts |
|--|---|--|--|
| Aflibercept | Erwachsene mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration | 9828,66 | Für die Kosten pro Injektion inkl. Zusatzleistungen geht das Institut bei Aflibercept von 1404,94 € aus. Unter Beachtung der Vorgaben der Fachinformation fallen für Aflibercept im 1. Therapiejahr Jahrestherapiekosten in Höhe von 9789,88 € an. In den folgenden Therapiejahren sind die minimalen Jahrestherapiekosten inkl. Zusatzleistungen 1509,64 € (dauerhafte Behandlung, aber nur 1 Injektion notwendig) und die maximalen Jahrestherapiekosten inkl. Zusatzleistungen 17 460,08 € (Annahme von 12 Injektionen pro Jahr, Fachinformation sieht keine Beschränkung der Injektionsanzahl vor). |
| Ranibizumab | Erwachsene mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration | 11 964,75 | Für die Kosten pro Injektion inkl. Zusatzleistungen geht das Institut bei Ranibizumab von 1432,18 € pro Injektion aus. Unter Beachtung der Vorgaben der Fachinformation fallen für Ranibizumab minimale Jahrestherapiekosten inkl. Zusatzleistungen von 4311,44 € (nur 3 Injektionen notwendig) und maximale Jahrestherapiekosten inkl. Zusatzleistungen von 17 066,96 € (max. 12 Injektionen pro Jahr laut Fachinformation) an. Im 2. und in weiteren Therapiejahren können die minimalen Jahrestherapiekosten auf 2894,16 € fallen (nur 2 Injektionen notwendig), die maximale Jahrestherapie bleibt jedoch unverändert (max. 12 Injektionen pro Jahr laut Fachinformation). |
| <p>a: Angabe des pU für ein betroffenes Auge GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> | | | |

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ präsentiert. Eine Anpassung seitens des Instituts erfolgte nicht. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 des vorliegenden Dokuments zu entnehmen.

„Intravitreale Injektionen sind entsprechend medizinischer Standards und geltenden Richtlinien nur von einem qualifizierten Arzt mit Erfahrung in der Durchführung intravitrealer Injektionen durchzuführen. Generell müssen eine adäquate Anästhesie und Asepsis, einschließlich des Einsatzes eines topischen Breitbandmikrobizids gewährleistet werden. Die chirurgische Händedesinfektion, sterile Handschuhe, ein steriles Abdecktuch und ein steriler Lidsperrer werden empfohlen.

Unmittelbar nach der intravitrealen Injektion sollten Patienten auf einen Anstieg des Augeninnendrucks kontrolliert werden. Für den Bedarfsfall sollte steriles OP-Besteck zur Durchführung einer Parazentese zur Verfügung stehen.

Nach einer intravitrealen Injektion sollten Patienten instruiert werden, unverzüglich alle Symptome zu melden, die auf eine Endophthalmitis hinweisen.

Jede Fertigspritze oder Durchstechflasche von Eylea® darf nur zur Behandlung eines einzigen Auges verwendet werden.

Die Fertigspritze oder Durchstechflasche von Eylea® enthält mehr als die empfohlene Dosis von 2 mg. Die überschüssige Menge ist vor der Injektion zu verwerfen. Injektion des gesamten Volumens könnte in einer Überdosierung resultieren.

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Vor der Anwendung kann die ungeöffnete Blisterpackung oder die Durchstechflasche von Eylea® bis zu 24 Stunden bei Raumtemperatur (unter 25°C) aufbewahrt werden. Nach dem Öffnen der Blisterverpackung oder der Durchstechflasche muss die weitere Handhabung unter aseptischen Bedingungen erfolgen. Die Lösung ist vor der Anwendung visuell auf Schwebstoffe, Verfärbungen oder jegliche Veränderungen der äußeren Erscheinung zu überprüfen und in diesem Falle zu verwerfen.

Zur intravitrealen Injektion ist eine 30 G x ½ Zoll-Injektionsnadel zu verwenden.

Für weitere Informationen, siehe Fachinformation von Eylea® (Stand 11/2012).

Routinemäßige Pharmakovigilanz-Maßnahmen (laufende Überwachung, Sicherheitsbewertung in jedem PSUR) sind durch gezielte Nachverfolgung aller Hinweise auf die Risiken Endophthalmitis, arterielle thromboembolische Ereignisse (ATE) und Hypertonie mithilfe gezielter Fragebögen zu ergänzen. Ergebnisse zur Sicherheit aus laufenden

klinischen Studien sind zur Ergänzung fehlender Informationen bezüglich der gleichzeitigen Anwendung verschiedener AMD-Therapien und zur Langzeitsicherheit bereitzustellen.

Als zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahme wird eine nicht-interventionelle Studie zur Beurteilung der Sicherheit und alltäglichen Behandlungspraxis mit Aflibercept bei Patienten mit feuchter AMD durchgeführt werden, die bezüglich des Risikos unerwünschter Ereignisse auszuwerten ist und zusätzliche Informationen zur gleichzeitigen Anwendung verschiedener Anti-VEGF-Therapien und anderer Therapien gegen feuchte AMD, zur Langzeitsicherheit und zur Dosierung nach dem Inverkehrbringen liefern wird (PASS).

Neben der Kennzeichnung in Fach- und Gebrauchsinformation als routinemäßige Maßnahme zur Risikominimierung wird für einige identifizierte Risiken (bedeutend: Endophthalmitis, vorübergehender Augeninnendruckanstieg, Bindehautblutung, Augenschmerzen, Glaskörperabhebung, Glaskörperschlieren, Einriss des retinalen Pigmentepithels; potentiell: traumatischer Katarakt) als zusätzliche Maßnahme ein Schulungsprogramm für Ärzte und Patienten für notwendig erachtet.“

6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung – AM-NutzenV). Bundesgesetzblatt Teil 1 2010; (68): 2324-2328.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 06.12.2012 [Zugriff: 04.02.2013]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-667/VerfO_2012-12-06.pdf.
3. Bayer. Eylea 40 mg/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche: Fachinformation [online]. 11.2012 [Zugriff: 20.02.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Regeneron Pharmaceuticals. A randomized, double masked, active controlled phase 3 study of the efficacy, safety, and tolerability of repeated doses of intravitreal VEGF Trap in subjects with neovascular age-related macular degeneration: VEGF Trap-Eye; investigation of efficacy and safety in wet AMD (VIEW 1): study VGFT-OD-0605; clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.
5. Bayer Schering Pharma. A randomized, double masked, active controlled, phase 3 study of the efficacy, safety, and tolerability of repeated doses of intravitreal VEGF Trap-Eye in subjects with neovascular age-related macular degeneration (AMD): VEGF Trap-Eye; investigation of efficacy and safety in wet AMD (VIEW 2); study A36355; clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.
6. Novartis Pharma. Lucentis: Fachinformation [online]. 07.2012 [Zugriff: 20.02.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. European Medicines Agency. Lucentis: CHMP variation assessment report; type II variation EMEA/H/C/000715/II/0023 [unveröffentlicht]. 21.07.2011.
8. Holz FG, Helb HM, Bindewald-Wittich A, Scholl HP. Moderne Arzneimitteltherapie der altersabhängigen Makuladegeneration. Internist (Berl) 2006; 47(2): 192-198.
9. Schrader W. Altersbedingte Makuladegeneration: sozioökonomische Zeitbombe in der alternden Gesellschaft. Ophthalmologe 2006; 103(9): 742-748.
10. Jousen AM, Bornfeld N. Therapie der feuchten altersbedingten Makuladegeneration. Dtsch Arztebl 2009; 106(18): 312-317.
11. Smith W, Assink J, Klein R, Mitchell P, Klaver CC, Klein BE et al. Risk factors for age-related macular degeneration: pooled findings from three continents. Ophthalmology 2001; 108(4): 697-704.
12. Klein R, Klein BE, Tomany SC, Meuer SM, Huang GH. Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. Ophthalmology 2002; 109(10): 1767-1779.

13. Mitchell P, Smith W, Attebo K, Wang JJ. Prevalence of age-related maculopathy in Australia: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1995; 102(10): 1450-1460.
14. Van Leeuwen R, Klaver CC, Vingerling JR, Hofman A, De Jong PT. The risk and natural course of age-related maculopathy: follow-up at 6 1/2 years in the Rotterdam study. *Arch Ophthalmol* 2003; 121(4): 519-526.
15. European Medicines Agency. Eylea: European public assessment report [online]. 20.09.2012 [Zugriff: 20.02.2013]. URL: http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002392/WC500135744.pdf.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

| Name | Frage 1 | Frage 2 / Ergänzende Frage | Frage 3 / Ergänzende Frage | Frage 4 / Ergänzende Frage | Frage 5 | Frage 6 |
|--------------------|----------------|---|---|---|----------------|----------------|
| Claessens, Daniela | Nein | Ja / Nein | Nein / Nein | Nein / Nein | Nein | Nein |

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

| Name; Institution | Frage 1 | Frage 2 / Ergänzende Frage | Frage 3 / Ergänzende Frage | Frage 4 / Ergänzende Frage | Frage 5 | Frage 6 |
|--|----------------|---|---|---|----------------|----------------|
| Bethke, Andreas; Deutscher Blinden- und Sehbehindertenverband e. V. | Nein | Nein / Nein | Ja / Nein | Ja / Nein | Ja | Nein |
| Gehrig, Claus; Pro Retina Deutschland e. V. | Nein | Nein / Nein | Nein / Nein | Nein / Nein | Ja | Nein |
| Kouba, Gerhard; Bund zur Förderung Sehbehinderter e. V. | Nein | Nein / Nein | Nein / Nein | Nein / Nein | Nein | Nein |

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung¹, die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

¹ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung¹, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?