

IQWiG-Berichte – Nr. 201

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

Dossierbewertung

Auftrag: A13-36
Version: 1.0
Stand: 19.12.2013

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

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

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

24.09.2013

Interne Auftragsnummer:

A13-36

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. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Raphaela Gorris
- Katharina Biester
- Tatjana Hermanns
- Florina Kerekes
- Anke Schulz
- Astrid Seidl
- Corinna ten Thoren
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Aflibercept, Retinaler Venenverschluß, Makulaödem, Nutzenbewertung

Keywords: Aflibercept, Retinal Vein Occlusion, Macular Edema, 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	6
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	6
2.3.1 Informationsbeschaffung.....	6
2.3.2 Studien- und Interventionscharakteristika der Studien COPERNICUS, GALILEO und CRUISE	7
2.3.3 Anwendung von Aflibercept und Ranibizumab nicht zulassungsgemäß	13
2.3.4 Ergänzende Anmerkungen zum indirekten Vergleich	16
2.3.5 Zusammenfassung	17
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	18
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	18
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien.....	18
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	19
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	19
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	19
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	19
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	21
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	21
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	22
2.7.2.3.2 Studienpool	25
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	25
2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	25

2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	26
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	26
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	26
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	26
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	26
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	27
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	27
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	27
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	27
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	27
3	Kosten der Therapie	28
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	28
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	28
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	28
3.1.3	Prävalenz und Inzidenz	28
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	30
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	30
3.2.1	Behandlungsdauer	30
3.2.2	Verbrauch	31
3.2.3	Kosten.....	31
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen.....	31
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	32
3.2.6	Versorgungsanteile	33
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	33
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	34
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	34
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	34

4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)	34
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	36
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	36
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	36
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	37
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	38
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	39
6	Literatur	41
Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)		43

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Aflibercept: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	5
Tabelle 3: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Aflibercept vs. Ranibizumab.....	8
Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: Aflibercept vs. Ranibizumab.....	10
Tabelle 5: Aflibercept: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	18
Tabelle 6: Aflibercept: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	36
Tabelle 7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	37
Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	38

Abbildungsverzeichnis**Seite**

Abbildung 1: Post-hoc-Analyse: Zeit bis zum Erreichen eines stabilen Sehschärfe- Zugewinns von ≥ 15 Buchstaben bis Woche 24	16
---	----

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMD	altersabhängige Makuladegeneration
AWG	Anwendungsgebiet
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IVT	intravitreal
OCT	optical coherence tomography (optische Kohärenztomografie)
PSUR	Periodic Safety Update Report
PT	Preferred Term
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RVV	retinaler Venenverschluss
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
UE	unerwünschtes Ereignis
VEGF	vascular endothelial growth factor
VEGF (R)	VEGF(-Receptor), VEGF(-Rezeptor)
ZVV	Zentralvenenverschluss (in der Retina)

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 24.09.2013 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	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	▪ 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: ▪ 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: ▪ 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	▪ 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: ▪ 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	▪ 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 24.09.2013 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts war die Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept (Eylea) zur Behandlung von Erwachsenen mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschluss (ZVV) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Der pU hat als zweckmäßige Vergleichstherapie Ranibizumab gewählt. Diese Wahl stimmt mit der Festlegung des G-BA überein. Die Nutzenbewertung wurde im Vergleich zu Ranibizumab durchgeführt.

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (RCT).

Ergebnisse

Der pU legt keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Der Studienpool des pU enthält 3 RCTs im relevanten Anwendungsgebiet, auf deren Basis er einen indirekten Vergleich zwischen Aflibercept (Studien COPERNICUS und GALILEO) und Ranibizumab (Studie CRUISE) über den Brückenkomparator Scheininjektion durchführt. Der indirekte Vergleich ist aber nicht geeignet, um den Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber Ranibizumab abzubilden. Dies ist dadurch begründet, dass in den 3 vom pU für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien weder Aflibercept noch Ranibizumab gemäß der für Deutschland gültigen Zulassung angewendet wurden.

Anwendung von Aflibercept und Ranibizumab nicht zulassungsgemäß

In den Studien zur Untersuchung des Zusatznutzens müssen Aflibercept und Ranibizumab gemäß der deutschen Zulassung für die Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines ZVV eingesetzt worden sein.

Zulassung von Aflibercept und Ranibizumab

Laut Fachinformation von Aflibercept wird die Behandlung nach der Initialinjektion monatlich solange fortgeführt, bis der funktionelle und morphologische Befund bei 3 aufeinanderfolgenden monatlichen Verlaufskontrollen stabil bleibt (nachfolgend als stabiler Befund bezeichnet). Danach sollte laut Fachinformation erneut abgeklärt werden, ob eine

Weiterbehandlung erforderlich ist. Bei stabilem Befund kann das Behandlungsintervall bei Bedarf schrittweise verlängert werden. Darüber hinaus beschreibt die Fachinformation von Aflibercept, dass eine Fortführung der Behandlung nicht empfohlen wird, wenn sich der funktionelle und morphologische Befund im Verlauf der ersten 3 Injektionen nicht verbessert (nachfolgend als Therapieversagen bezeichnet).

Auch die Fachinformation von Ranibizumab sieht die Fortsetzung der monatlichen Behandlung vor, bis der maximale Visus erreicht ist. Ein maximaler Visus ist laut Fachinformation definiert als Visus des Patienten unter Behandlung mit Ranibizumab, der bei 3 aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil bleibt (nachfolgend als stabiler Befund bezeichnet). Anschließend sieht die Fachinformation eine monatliche Visuskontrolle vor. Stellt sich über den Verlauf der ersten 3 Injektionen keine Verbesserung der Sehschärfe ein, so ist laut Fachinformation eine Weiterbehandlung ebenfalls nicht zu empfehlen.

Aus den Anforderungen der oben genannten Fachinformationen ergibt sich somit, dass jeweils mindestens 3 Injektionen mit Aflibercept bzw. Ranibizumab nötig sind. Frühestens zu einem Zeitpunkt, an dem 3 Injektionen erfolgt sind, kann ein parallel über 3 monatliche Verlaufskontrollen hinweg stabil gebliebener Befund oder ein Therapieversagen festgestellt werden.

Behandlungsregime in den Studien / Umsetzung im Dossier

Im Gegensatz zur Anwendung gemäß Fachinformation sehen die Behandlungsregimes der 1. Behandlungsphase aller 3 Studien 6 IVT-Injektionen mit der jeweiligen Studienmedikation bis einschließlich Woche 20 als fest eingeplant vor. In dieser Studienphase wurde eine Weiterbehandlung nicht abhängig gemacht von der Entwicklung des individuellen Patientenbefunds. Dieses Behandlungsregime entspricht somit nicht den Anforderungen der Zulassungen von Aflibercept und Ranibizumab.

Die Einschätzung, dass Aflibercept und Ranibizumab in den 3 vom pU eingeschlossenen Studien nicht zulassungskonform eingesetzt wurden, stimmt mit der Einschätzung des pU überein. So beschreibt er selbst, dass alle 3 von ihm in die Bewertung des Zusatznutzens eingeschlossenen Studien ab dem 3. Monat (Woche 12) von den in den jeweiligen Zulassungen definierten Anforderungen abweichen. Die Studien trotzdem heranzuziehen begründet er damit, dass in allen 3 Studien das jeweilige Behandlungsregime konsequent bis zum Zeitpunkt der Auswertung des primären Endpunkts nach Woche 24 fortgeführt worden sei, nämlich alle 4 Wochen. Außerdem bestünde über die jeweils durchgeführte Scheininjektion als Kontrolle ein gemeinsamer Komparator. Diese Argumentation ist nicht nachvollziehbar.

Der pU begründet in seinem Dossier aber nicht, warum die Studien aus seiner Sicht trotz der fehlenden Übereinstimmung mit der Zulassung für eine Bewertung des Zusatznutzens mittels eines indirekten Vergleichs anwendbar wären. Er legt im Dossier auch keine Analysen zu Respondern (stabiler Befund über 3 monatliche Verlaufskontrollen) bzw. Non-Respondern

(fehlende Verbesserung über den Verlauf von 3 Injektionen) im Verlauf der Studien vor. Solche Analysen könnten eine Einschätzung möglich machen, wie groß der Anteil der Patienten in den von ihm eingeschlossenen Studien war, für den ohnehin monatliche Gaben des entsprechenden Wirkstoffs über die Dauer der 1. Behandlungsphase bzw. ein Absetzen der Behandlung notwendig gewesen wären.

Schlussfolgerung

Insgesamt bleibt für alle 3 Studien unklar, wie viele Patienten letztendlich wegen der fest geplanten 6 Injektionen aufgrund eines stabil bleibenden Befunds unnötige Injektionen außerhalb der Zulassung erhielten oder über ein Therapieversagen hinaus nicht zulassungsgemäß weiterbehandelt wurden. Dies bedeutet gleichzeitig, dass sich nicht ermitteln lässt, welcher Anteil von Patienten insgesamt – trotz der fest geplanten 6 Injektionen aufgrund der instabilen Entwicklung ihres individuellen Befunds über alle Verlaufskontrollen der ersten 24 Wochen hinweg – innerhalb der Zulassung behandelt wurden.

Eine Aussage darüber, wie stark die tatsächlich durchgeführte Behandlung in den Studien von den Anforderungen der Zulassung abweicht, ist somit nicht möglich. Folglich ist der vom pU durchgeführte indirekte Vergleich auf Basis der 3 Studien nicht geeignet, den Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber Ranibizumab zu bewerten.

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:

Tabelle 2: Aflibercept: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Behandlung von Erwachsenen mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines ZVV	Dexamethason (Intravitreales Implantat), Ranibizumab	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. ZVV: retinaler Zentralvenenverschluss		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts war die Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept (Eylea) zur Behandlung von Erwachsenen mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschluss (ZVV) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Der pU hat als zweckmäßige Vergleichstherapie Ranibizumab gewählt. Diese Wahl stimmt mit der Festlegung des G-BA überein. Die Nutzenbewertung wurde im Vergleich zu Ranibizumab durchgeführt.

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (RCT).

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

2.3.1 Informationsbeschaffung

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Aflibercept (bis zum 29.08.2013 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherche zu Aflibercept (letzte Suche am 20.08.2013)
- Suche in Studienregistern zu Aflibercept (letzte Suche am 29.08.2013)
- bibliografische Literaturrecherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 20.08.2013)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 29.08.2013)

Eigene Recherche zur Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools:

- Suche in Studienregistern zu Aflibercept (letzte Suche am 10.10.2013)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 10.10.2013)

Aus den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung wurde keine Studie identifiziert, die Aflibercept im relevanten Anwendungsgebiet direkt mit Ranibizumab vergleicht.

In der Überprüfung der Recherche des pU zur Durchführung eines indirekten Vergleichs zwischen Aflibercept und Ranibizumab über den vom pU herangezogenen Brückenkomparator Scheininjektion wurden 3 RCTs im relevanten Anwendungsgebiet identifiziert

(COPERNICUS [3], GALILEO [4], CRUISE [5,6]). Die beiden Studien COPERNICUS und GALILEO verglichen Aflibercept, die Studie CRUISE verglich Ranibizumab jeweils mit Scheininjektion. Diese Studien entsprechen dem Studienpool des pU.

Alle 3 Studien sind aber für die Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht geeignet.

2.3.2 Studien- und Interventionscharakteristika der Studien COPERNICUS, GALILEO und CRUISE

Tabelle 3 und Tabelle 4 beschreiben die Studien- und Interventionscharakteristika der Studien COPERNICUS, GALILEO und CRUISE.

Tabelle 3: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Aflibercept vs. Ranibizumab

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Aflibercept vs. Scheininjektion						
COPERNICUS	RCT, doppelblind ^b , kontrolliert, parallel	Erwachsene Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines ZVV	1. 2 mg Aflibercept IVT (N = 115) 2. Scheininjektion (N = 74)	- Screeningphase: Tag –21 bis Tag –1 - Behandlungsphase I: Tag 0 bis Woche 20 - Behandlungsphase II: Woche 24–48 - Extensionsphase: Woche 52–100	Zeitraum der Durchführung: 08. Juli 2009–04. April 2012 Orte der Durchführung: Indien, Israel, Kanada, Kolumbien, USA	primärer Endpunkt: Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben (nach 24 Wochen) sekundäre Endpunkte: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
GALILEO	RCT, doppelblind ^c , kontrolliert, parallel	Erwachsene Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines ZVV	1. 2 mg Aflibercept IVT (N = 106) 2. Scheininjektion (N = 71)	- Screeningphase: Tag –21 bis Tag 0 - Behandlungsphase I: Tag 1 bis Woche 20 - Behandlungsphase II: Woche 24–48 - Extensionsphase: Woche 52–76	Zeitraum der Durchführung: 28. Oktober 2009–01. Februar 2012 Orte der Durchführung: Australien, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Lettland, Österreich, Singapur, Südkorea und Ungarn	primärer Endpunkt: Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben (nach 24 Wochen) sekundäre Endpunkte: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Aflibercept vs. Ranibizumab (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Ranibizumab vs. Scheininjektion						
CRUISE	RCT, doppelblind ^d , kontrolliert, parallel	Erwachsene Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines ZVV	1. 0,3 mg Ranibizumab IVT (N = 132) ^e 2. 0,5 mg Ranibizumab IVT (N = 130) 3. Scheininjektion (N = 130)	- Screeningphase: Tag –28 bis Tag –1 - Behandlungsphase I: Tag 0 bis Woche 20 - Behandlungsphase II: Woche 24–48	Zeitraum der Durchführung: Juli 2007–Dezember 2009 Ort der Durchführung: USA	primärer Endpunkt: mittlere Veränderung der BCVA (nach 24 Wochen) sekundäre Endpunkte: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. b: bis Woche 52 c: gesamte Studiendauer d: bis Woche 24 e: Die Dosierung entspricht nicht der Zulassung und ist für die Bewertung nicht relevant. BCVA: bestkorrigierte Sehschärfe; IVT: intravitreal; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; ZVV: retinaler Zentralvenenverschluss						

Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: Aflibercept vs. Ranibizumab

Studie	Intervention	Vergleich	Begleitmedikation
Aflibercept vs. Scheininjektion			
COPERNICUS	<i>Behandlungsphase I:</i> <i>Tag 0–Wo 20, EP-Erhebung Wo 24^a; Behandlung fix alle 4 Wo</i>		in jeder Studienphase: Möglichkeit zur panretinalen Photokoagulation bei Entwicklung einer klinisch relevanten Neovaskularisation
	▪ 2 mg Aflibercept IVT	▪ Scheininjektion	
	<i>Behandlungsphase II:</i> <i>Wo 24–48, EP-Erhebung Wo 52^a; Visiten alle 4 Wochen</i>		nicht erlaubt: Medikamente mit lokaler Applikation am Studienauge / nicht- Studienauge
	▪ nicht stabiler Befund (≥ 1 WBK ^b erfüllt): 2 mg Aflibercept IVT	▪ nicht stabiler Befund (≥ 1 WBK ^b erfüllt): 2 mg Aflibercept IVT	
	▪ stabiler Befund (kein WBK ^b erfüllt): Scheininjektion	▪ stabiler Befund (kein WBK ^b erfüllt): Scheininjektion	
GALILEO	<i>Behandlungsphase I:</i> <i>Tag 1–Wo 20, EP-Erhebung Wo 24^a; Behandlung fix alle 4 Wo</i>		in jeder Studienphase: Möglichkeit zur panretinalen Photokoagulation bei Entwicklung einer klinisch relevanten Neovaskularisation
	▪ 2 mg Aflibercept IVT	▪ Scheininjektion	
	<i>Behandlungsphase II:</i> <i>Wo 24–48, EP-Erhebung Wo 52^a; Visiten alle 4 Wochen</i>		nicht erlaubt: Medikamente mit lokaler Applikation am Studienauge.
	▪ Verschlechterung (≥ 1 WBK von 1–3 ^b erfüllt): 2 mg Aflibercept IVT	▪ Scheininjektion alle 4 Wo	
	▪ Verbesserung (WBK 4 ^b erfüllt): gleiche Behandlung wie diejenige, welche die Verbesserung hervorgerufen hat		
	▪ stabiler Befund (kein WBK ^b erfüllt): Scheininjektion		

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: Aflibercept vs. Ranibizumab (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich	Begleitmedikation
	<i>Extensionsphase:</i> Wo 52–68, EP-Erhebung Wo 76 ^a ; Visiten alle 8 Wo		
	▪ Verschlechterung (≥ 1 WBK von 1–3^b erfüllt): 2 mg Aflibercept IVT ▪ Verbesserung (WBK 4^b erfüllt): gleiche Behandlung wie diejenige, welche die Verbesserung hervorgerufen hat ▪ stabiler Befund (kein WBK^b erfüllt): Scheininjektion ▪ oder Behandlung nach Einschätzung des Prüfarztes	▪ Wo 52: 2 mg Aflibercept IVT oder Scheininjektion - Wo 60 und 68: ▪ Verschlechterung (≥ 1 WBK von 1–3^b erfüllt): 2 mg Aflibercept IVT ▪ Verbesserung (WBK 4^b erfüllt): gleiche Behandlung wie diejenige, welche die Verbesserung hervorgerufen hat ▪ stabiler Befund (kein WBK^b erfüllt): Scheininjektion ▪ oder Behandlung nach Einschätzung des Prüfarztes	
Ranibizumab vs. Scheininjektion			
CRUISE	<i>Behandlungsphase I:</i> Tag 0–Wo 20, EP-Erhebung Wo 24 ^a ; Behandlung fix alle 4 Wo		keine Angaben
	▪ 1. Arm: 0,3 mg Ranibizumab IVT ▪ 2. Arm: 0,5 mg Ranibizumab IVT	▪ Scheininjektion	
	<i>Behandlungsphase II:</i> Wo 24–48, EP-Erhebung Wo 52 ^a ; Visiten alle 4 Wo		
	▪ 1. Arm: ≥ 1 WBK^c erfüllt: 0,3 mg Ranibizumab IVT ▪ 2. Arm: ≥ 1 WBK^c erfüllt: 0,5 mg Ranibizumab IVT	▪ ≥ 1 WBK^c erfüllt: 0,5 mg Ranibizumab IVT	
a: bezieht sich auf den letzten Zeitpunkt der Behandlung; EP wurden zu jeder Visite erhoben b: Wiederbehandlungskriterien: 1. Zunahme der zentralen Netzhautdicke um $> 50 \mu\text{m}$ in der optischen Kohärenztomografie (OCT) im Vergleich zum niedrigsten zuvor gemessenen Wert; 2. Vorliegen neuer oder persistenter zystischer Veränderungen der Netzhaut oder subretinale Flüssigkeit in der OCT oder persistentes, diffuses Ödem $\geq 250 \mu\text{m}$ im zentralen Subfeld in der OCT; 3. Verlust von ≥ 5 Buchstaben an Sehschärfe im Vergleich zur besten vorhergehenden Messung, zusammen mit jeglicher Zunahme der zentralen Netzhautdicke in der OCT; 4. Zunahme der Sehschärfe zwischen der aktuellen und der letzten Messung um ≥ 5 Buchstaben (GALILEO: ohne Retinaödem im zentralen Subfeld) c: Wiederbehandlungskriterien: bestkorrigierte Sehschärfe $\leq 20/40$ auf der Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)-Tafel oder zentrale Foveadicke $\geq 250 \mu\text{m}$ in der OCT ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; EP: Endpunkt; IVT: intravitreal; OCT: optische Kohärenztomografie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; WBK: Wiederbehandlungskriterium; Wo: Woche			

Bei allen Studien handelt es sich um abgeschlossene, randomisierte Studien, in denen mindestens die 1. Behandlungsphase doppelblind durchgeführt wurde. Die Studien COPERNICUS und GALILEO verglichen intravitreale (IVT) Injektionen mit Aflibercept gegen Scheininjektionen. Die Studie CRUISE verglich IVT-Injektionen mit Ranibizumab gegen Scheininjektionen.

In allen 3 Studien wurden Erwachsene mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines ZVV eingeschlossen und auf die Behandlung mit 2 mg Aflibercept IVT oder Scheininjektion bzw. auf 0,3 mg, 0,5 mg Ranibizumab IVT oder Scheininjektion randomisiert. Der Studienarm, der mit 0,3 mg Ranibizumab behandelt wurde, wird nachfolgend nicht weiter betrachtet, da Ranibizumab mit einer Dosierung von 0,5 mg pro Injektion zugelassen ist. Nur ein Auge der Patienten wurde als Studienauge definiert.

Die vom pU eingeschlossenen Studien waren jeweils in mehrere Behandlungsphasen unterteilt. Der pU zieht im Dossier die jeweils 1. Behandlungsphase (einschließlich der Endpunkterhebung zu Woche 24) für einen indirekten Vergleich zwischen Aflibercept und Ranibizumab über den Brückenkompator Scheininjektion heran.

Behandlungsphase I

In den Studien COPERNICUS und GALILEO wurden die Patienten in der 1. Behandlungsphase der Studien jeweils bis einschließlich Woche 20 in monatlichem Intervall entsprechend ihrer Randomisierung mit 2 mg Aflibercept (IVT) oder Scheininjektionen behandelt.

Auch in der Studie CRUISE wurden die Patienten in der 1. Behandlungsphase monatlich entsprechend ihrer Randomisierung bis einschließlich Woche 20 behandelt.

In allen 3 Studien erfolgte die Auswertung der 1. Behandlungsphase in Woche 24, ohne vor der Datenerhebung eine Behandlung verabreicht zu haben.

Behandlungsphase II

In der 2. Behandlungsphase unterschied sich das Behandlungsregime der Studien COPERNICUS und GALILEO voneinander. In beiden Studien wurde für die weitere Behandlung zu jeder Visite anhand von 4 Wiederbehandlungskriterien entschieden, wann eine aktive Behandlung mit Aflibercept oder aber eine Scheininjektion erfolgen sollte. Die 4 Kriterien waren in den Studien bis auf das Kriterium 4 identisch formuliert (siehe Tabelle 4). Die Anwendung der Kriterien und die daraus resultierenden Behandlungsentscheidungen unterschieden sich zwischen den Studien. So war z. B. für eine aktive Behandlung mit Aflibercept eine unterschiedliche Kombination von Kriterien nötig oder die zu Scheininjektion randomisierten Patienten konnten in der Studie COPERNICUS im Gegensatz zur Studie GALILEO auch eine aktive Behandlung erhalten.

Auch die Patienten der Studie CRUISE erhielten in der 2. Behandlungsphase abhängig von Wiederbehandlungskriterien eine Intervention (Ranibizumab). Diese Kriterien waren nicht identisch zu denen der beiden Aflibercept-Studien (siehe Tabelle 4). Es wurden keine Scheininjektionen mehr durchgeführt.

Die Visiten mit Endpunkterhebungen fanden in allen 3 Studien weiterhin alle 4 Wochen statt.

Extensionsphase

In den Studien COPERNICUS und GALILEO schloss sich an die 2. Behandlungsphase jeweils eine Extensionsphase an, in der ebenfalls abhängig von Wiederbehandlungskriterien über die weitere Behandlung entschieden wurde. Die Extensionsphasen beider Studien unterschieden sich in der Dauer, der Anzahl der Visiten und der Anwendung der Wiederbehandlungskriterien.

Die Studie CRUISE sah keine Extensionsphase vor. Die Patienten konnten nach Abschluss der 2. Behandlungsphase in die Extensionsstudie HORIZON [7] eingeschlossen werden.

Schlussfolgerung

Der pU beschreibt in Modul 4, Abschnitt 4.3.2.1.3, dass ab der 2. Behandlungsphase kein gemeinsamer Komparator mehr in den 3 Studien COPERNICUS, GALILEO und CRUISE vorlag. Dieser Aussage wird gefolgt.

Die 1. Behandlungsphase der 3 Studien zieht der pU für einen indirekten Vergleich zwischen Aflibercept und Ranibizumab zur Darstellung des Zusatznutzens von Aflibercept heran. Der pU argumentiert weiter in Modul 4, Abschnitt 4.5.1, dass aufgrund des gemeinsamen Designs der 1. Behandlungsphase aller 3 Studien und des gemeinsamen Brückenkomparsators Scheininjektion die Studien COPERNICUS, GALILEO und CRUISE in der Zeit bis Woche 24 für einen indirekten Vergleich geeignet seien. In den 3 Studien wurde aber weder Aflibercept noch Ranibizumab gemäß der für Deutschland gültigen Zulassung angewendet (zur Begründung siehe unten). Daraus ergibt sich, dass keine der 3 Studien für einen adäquaten indirekten Vergleich zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung geeignet ist. Der indirekte Vergleich ist demnach nicht adäquat.

2.3.3 Anwendung von Aflibercept und Ranibizumab nicht zulassungsgemäß

In den Studien zur Untersuchung des Zusatznutzens müssen Aflibercept und Ranibizumab gemäß der deutschen Zulassung für die Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines ZVV eingesetzt worden sein.

Zulassung von Aflibercept und Ranibizumab

Laut Fachinformation von Aflibercept [8] wird die Behandlung nach der Initialinjektion monatlich solange fortgeführt, bis der funktionelle und morphologische Befund bei 3 aufeinanderfolgenden monatlichen Verlaufskontrollen stabil bleibt (nachfolgend als stabiler Befund bezeichnet). Danach sollte laut Fachinformation erneut abgeklärt werden, ob eine

Weiterbehandlung erforderlich ist. Bei stabilem Befund kann das Behandlungsintervall bei Bedarf schrittweise verlängert werden. Darüber hinaus beschreibt die Fachinformation von Aflibercept, dass eine Fortführung der Behandlung nicht empfohlen wird, wenn sich der funktionelle und morphologische Befund im Verlauf der ersten 3 Injektionen nicht verbessert (nachfolgend als Therapieversagen bezeichnet).

Auch die Fachinformation von Ranibizumab [9] sieht die Fortsetzung der monatlichen Behandlung vor, bis der maximale Visus erreicht ist. Ein maximaler Visus ist laut Fachinformation definiert als Visus des Patienten unter Behandlung mit Ranibizumab, der bei 3 aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil bleibt (nachfolgend als stabiler Befund bezeichnet). Stellt sich über den Verlauf der ersten 3 Injektionen keine Verbesserung der Sehschärfe ein, so ist laut Fachinformation eine Weiterbehandlung ebenfalls nicht zu empfehlen. Anschließend sieht die Fachinformation eine monatliche Visuskontrolle vor.

Aus den Anforderungen der oben genannten Fachinformationen ergibt sich somit, dass jeweils mindestens 3 Injektionen mit Aflibercept bzw. Ranibizumab nötig sind. Frühestens zu einem Zeitpunkt, an dem 3 Injektionen erfolgt sind, kann ein parallel über 3 monatliche Verlaufskontrollen hinweg stabil gebliebener Befund oder ein Therapieversagen festgestellt werden.

Behandlungsregime in den Studien / Umsetzung im Dossier

Im Gegensatz zur Anwendung gemäß Fachinformation sehen die Behandlungsregimes der 1. Behandlungsphase aller 3 Studien 6 IVT-Injektionen mit der jeweiligen Studienmedikation bis einschließlich Woche 20 als fest eingeplant vor. In dieser Studienphase wurde eine Weiterbehandlung nicht abhängig gemacht von der Entwicklung des individuellen Patientenbefunds. Dieses Behandlungsregime entspricht somit nicht den Anforderungen der Zulassungen von Aflibercept und Ranibizumab.

Die Einschätzung, dass Aflibercept und Ranibizumab in den 3 vom pU eingeschlossenen Studien nicht zulassungskonform eingesetzt wurden, stimmt mit der Einschätzung des pU überein. So beschreibt er selbst in Modul 4 bereits in den Abschnitten 4.2.1 und 4.5.1, dass alle 3 von ihm in die Bewertung des Zusatznutzens eingeschlossenen Studien ab dem 3. Monat (Woche 12) von den in den jeweiligen Zulassungen definierten Anforderungen abweichen. Die Studien trotzdem heranzuziehen begründet er damit, dass in allen 3 Studien das jeweilige Behandlungsregime konsequent bis zum Zeitpunkt der Auswertung des primären Endpunkts nach Woche 24 fortgeführt worden sei, nämlich alle 4 Wochen. Außerdem bestünde über die jeweils durchgeführte Scheininjektion als Kontrolle ein gemeinsamer Komparator. Diese Argumentation ist nicht nachvollziehbar.

Der pU begründet in seinem Dossier aber nicht, warum die Studien aus seiner Sicht trotz der fehlenden Übereinstimmung mit der Zulassung für eine Bewertung des Zusatznutzens mittels eines indirekten Vergleichs anwendbar wären. Er legt im Dossier auch keine Analysen zu Respondern (stabiler Befund über 3 monatliche Verlaufskontrollen) bzw. Non-Respondern

(fehlende Verbesserung über den Verlauf von 3 Injektionen) im Verlauf der Studien vor. Solche Analysen könnten eine Einschätzung möglich machen, wie groß der Anteil der Patienten in den von ihm eingeschlossenen Studien war, für den ohnehin monatliche Gaben des entsprechenden Wirkstoffs über die Dauer der 1. Behandlungsphase bzw. ein Absetzen der Behandlung notwendig gewesen wären. Abhängig davon, wie groß diese Anteile von Patienten waren, wären die Studienergebnisse dann gegebenenfalls auf das zugelassene Behandlungsregime anwendbar und für die Durchführung eines indirekten Vergleichs zur Bewertung des Zusatznutzens geeignet.

Informationen aus den Zulassungsunterlagen

Für eine Annäherung daran, wie sehr die tatsächlich erfolgte Behandlung in den Studien von den Anforderungen der Zulassung abweichen, liefern die europäischen Zulassungsunterlagen hilfreiche Informationen. Der European Public Assessment Report (EPAR) [10] von Aflibercept beschreibt die Ergebnisse von Post-hoc-Analysen, die im Rahmen des Zulassungsverfahrens durchgeführt wurden. Diese zeigten, dass in Einzelanalysen und gepoolten Analysen zu den Studien COPERNICUS und GALILEO ein Plateau-effekt der Response bereits um den 3. Monat herum zu beobachten war und lediglich 15 % der Patienten von einer weiterführenden monatlichen Behandlung mit Aflibercept profitiert haben. Diese Ausführungen weisen darauf hin, dass in der 1. Behandlungsphase der Studien COPERNICUS und GALILEO ein möglicherweise bedeutender Anteil der Patienten unnötig über einen stabilen Befund hinaus und folglich außerhalb der Zulassung behandelt wurde. Zu Non-Respondern liegen im EPAR keine Informationen vor.

Dass möglicherweise ein bedeutender Anteil von Patienten in den Aflibercept-Studien außerhalb der Zulassung behandelt wurde und zu viele Injektionen erhalten hat, wird durch Informationen aus den unveröffentlichten europäischen Zulassungsunterlagen [11] unterstützt. Der pU hat im Rahmen der Zulassung eine Analyse nach Kaplan und Meier zu den Patienten durchgeführt, die im Rahmen der 1. Behandlungsphase (bis Woche 24) der Studien COPERNICUS und GALILEO einen Zugewinn der Sehschärfe von ≥ 15 Buchstaben erreicht und diesen Zugewinn bis zum Ende dieser Behandlungsphase aufrechterhalten hatten (nachfolgend als stabiler Zugewinn bezeichnet; siehe Abbildung 1). Die europäischen Zulassungsunterlagen beschreiben, dass laut dieser Analyse 57 % der Patienten einen stabilen Zugewinn von ≥ 15 Buchstaben bis zum Ende der 1. Behandlungsphase erreicht hatten und dies bei etwa 45 % bereits nach der 3. Injektion der Fall war. Endpunkterhebungen zu einer Injektion fanden in den Studien immer im Rahmen von Verlaufskontrollen im Abstand von einem Monat statt. Gemäß Zulassung hätte somit bei Feststellen des stabilen Zugewinns nach der 3. Injektion (die in Woche 8 stattfand) und unter Vorbehalt eines stabilen morphologischen Befunds für diese Patienten bereits in Woche 12 eine Abklärung über die Fortführung der Behandlung anstatt einer erneuten Injektion ohne vorherige Abklärung stattfinden müssen. Angaben zur Entwicklung des morphologischen Befunds lassen sich den europäischen Zulassungsunterlagen aber nicht entnehmen. Darüber hinaus wurde auch nicht berichtet, wie viele Patienten nach der 3. Injektion keine Verbesserung der Sehschärfe

erreichten und somit ein Therapieversagen aufwiesen (= Non-Responder) und ein Absetzen der Therapie laut Zulassung notwendig gewesen wäre.

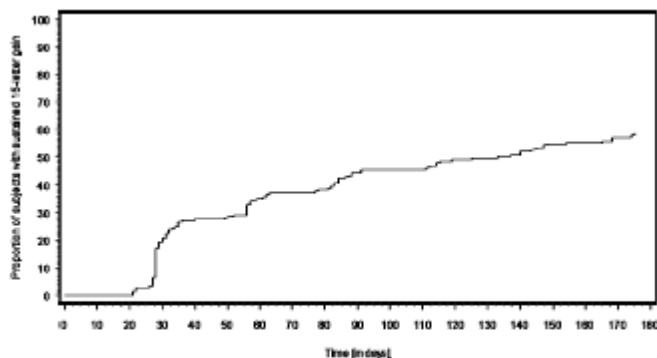


Figure 5: Time to sustained gain ≥ 15 letters GALILEO and COPENICUS integrated analysis

Abbildung 1: Post-hoc-Analyse: Zeit bis zum Erreichen eines stabilen Sehschärfe-Zugewinns von ≥ 15 Buchstaben bis Woche 24, integrierte Analyse der Studien COPENICUS und GALILEO; x-Achse: Zeit in Tagen; y-Achse: Anteil an Patienten mit einem stabilen Zugewinn von ≥ 15 Buchstaben Sehschärfe [11]

Für die Ranibizumab-Studie CRUISE liegen keinerlei Informationen der oben beschriebenen Art vor.

Schlussfolgerung

Insgesamt bleibt für alle 3 Studien unklar, wie viele Patienten letztendlich wegen der fest geplanten 6 Injektionen aufgrund eines stabil bleibenden Befunds unnötige Injektionen außerhalb der Zulassung erhielten oder über ein Therapieversagen hinaus nicht zulassungsgemäß weiterbehandelt wurden. Dies bedeutet gleichzeitig, dass sich nicht ermitteln lässt, welcher Anteil von Patienten insgesamt – trotz der fest geplanten 6 Injektionen aufgrund der instabilen Entwicklung ihres individuellen Befunds über alle Verlaufskontrollen der ersten 24 Wochen hinweg – innerhalb der Zulassung behandelt wurden.

Eine Aussage darüber, wie stark die tatsächlich durchgeführte Behandlung in den Studien von den Anforderungen der Zulassung abweicht, ist somit nicht möglich. Folglich ist der vom pU durchgeführte indirekte Vergleich auf Basis der 3 Studien nicht geeignet, den Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber Ranibizumab zu bewerten.

2.3.4 Ergänzende Anmerkungen zum indirekten Vergleich

Der pU legt einen indirekten Vergleich von Aflibercept mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ranibizumab über den Brückenkompator Scheininjektion vor.

Der pU untersucht im indirekten Vergleich ausschließlich Nutzenendpunkte der Studien COPENICUS, GALILEO und CRUISE der jeweils 1. Behandlungsphase (bis Woche 24).

Nebenwirkungen untersucht er im indirekten Vergleich nicht. Der pU argumentiert in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.1.4 in seiner Beschreibung zur Inzidenz unerwünschter Ereignisse (UE) der Studie CRUISE, dass für diese Studie ausgesuchte UEs nach Preferred Terms (PT) und Systemorganklassen (SOC) aufgeführt seien. Es sei aber kein zusammenfassender Gesamtüberblick der Sicherheitsdaten nach 24 und 52 Wochen zu entnehmen. Ohne eine Angabe des Gesamtprofils von UEs, so der pU, ließen sich diese Daten mit Ergebnissen der Studien COPERNICUS und GALILEO nicht vergleichen.

Prinzipiell gehört zur Durchführung eines adäquaten indirekten Vergleichs die Untersuchung des Schadens. Nur so ist eine Abwägung von Nutzen und Schaden einer Intervention möglich, um eine Gesamtaussage zum Zusatznutzen treffen zu können. Die Feststellung des pU, dass der Publikation zu CRUISE zu 24 Wochen [5] keine Gesamtraten zu Nebenwirkungen zu entnehmen sind, ist zunächst nachvollziehbar. Allerdings definiert der pU in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.1.4, okulare UEs von Interesse. Darunter finden sich arterielle thromboembolische Ereignisse sowie Risse im Pigmentepithel der Retina, die auch in der oben genannten Publikation zu CRUISE dokumentiert wurden. Im Rahmen der integrierten Analyse der Studien COPERNICUS und GALILEO zur Inzidenz okularer UEs von Interesse führt der pU den PT „Riss in der Retina“ auf. Es bleibt unklar, warum er dieses UE im indirekten Vergleich nicht berücksichtigt. Sein Vorgehen begründet der pU nicht. Das Vorgehen des pU ist nicht nachvollziehbar.

2.3.5 Zusammenfassung

Die vom pU eingeschlossenen Studien COPERNICUS, GALILEO und CRUISE sind nicht geeignet, um einen adäquaten indirekten Vergleich zur Untersuchung des Zusatznutzens von Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchzuführen. Die Behandlungsregimes der 1. Studienphase (bis Woche 24) aller 3 Studien sahen mit jeweils 6 fest geplanten Injektionen eine nicht zulassungskonforme Behandlung vor, die die individuelle Entwicklung des funktionellen und morphologischen Befunds der Patienten bzw. ein Therapieversagen nicht berücksichtigte. Aus den verfügbaren Daten lässt sich darüber hinaus nicht ableiten, welcher Anteil von Patienten wegen der tatsächlich aufgetretenen Verläufe in den Studien mit der vorgesehenen Behandlung von 6 Injektionen doch zulassungskonform behandelt wurde bzw. für welchen Anteil von Patienten die Behandlung nicht der Zulassung entsprach.

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. Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.1 sowie 4.3.2.1.1 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.3.1 sowie 2.7.2.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung. Weitere Informationen zum Studiendesign und zu den Studienpopulationen befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.1, 4.3.2.1.2 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU hat in seinem Dossier keine Bewertung von Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vorgelegt. Im Studienpool des pU befand sich keine Studie, die geeignet war, Aflibercept mit Ranibizumab zu vergleichen. Der auf Basis ungeeigneter Studien vom pU durchgeführte indirekte Vergleich ist nicht adäquat. Da keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt wurden, gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Aflibercept im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Dieses Ergebnis weicht vom Ergebnis des pU ab, der anhand der von ihm eingeschlossenen Studien einen Zusatznutzen ableitet.

Weitere Informationen zu den Ergebnissen zum Zusatznutzen befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.4 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Aflibercept: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Behandlung von Erwachsenen mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines ZVV	Dexamethason (Intravitreales Implantat), Ranibizumab	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. ZVV: retinaler Zentralvenenverschluss		

Diese Bewertung weicht von der Bewertung des pU ab, der für Aflibercept einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU in seine Bewertung keine relevanten Studien zur Bestimmung des Zusatznutzens von Aflibercept gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie eingeschlossen hat.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

Wie in Abschnitt 2.3 ausführlich dargestellt, sind die im Dossier dargestellten Einzelstudien nicht geeignet, um auf deren Basis einen indirekten Vergleich von Aflibercept mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchzuführen. Der pU hat damit in seinem Dossier keine relevanten Analysen vorgelegt. Im Folgenden werden daher nur solche Abschnitte des Dossiers ausführlich kommentiert, die für die Feststellung der Relevanz der vom pU eingeschlossenen Studien von Bedeutung sind (Abschnitt 2.7.1 zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, Abschnitt 2.7.2.1 zu Fragestellung / Einschlusskriterien und Abschnitt 2.7.2.3 zur Methodik und Ergebnissen der Informationsbeschaffung). Auf ausführliche Kommentierung weiterer methodischer Aspekte des Dossiers sowie der Ergebnisse der vom pU in die Bewertung herangezogenen Studien wird verzichtet.

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.

Es hat kein Beratungsgespräch mit dem G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im relevanten Anwendungsgebiet „Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschluss“ [8] stattgefunden.

Der pU benennt für das relevante Anwendungsgebiet das Arzneimittel Ranibizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie für Aflibercept. Er begründet seine Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausführlich anhand der in der Verfahrensordnung des G-BA [2] benannten Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Der G-BA stellt als zweckmäßige Vergleichstherapie für Aflibercept zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschluss einen der folgenden Wirkstoffe zur Auswahl: Dexamethason (Intravitreales Implantat), Ranibizumab.

Somit stimmt die vom pU gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie Ranibizumab mit der Festlegung des G-BA überein.

Der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird in der vorliegenden Dossierbewertung gefolgt.

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 benennt als Fragestellung den Nachweis des Zusatznutzens „der Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines ZVV mittels VEGF Trap-Eye gegenüber Ranibizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie“. Die Bezeichnung VEGF Trap-Eye wird im Dossier synonym zu Aflibercept genutzt.

Der pU bezieht im Weiteren seine Ausführungen zur Fragestellung und den Einschlusskriterien auf die im Dossier präsentierten Studien zu Aflibercept und Ranibizumab sowie auf die durchgeführte Anwendung der Arzneimittel in diesen Studien. Dieses Vorgehen ist nicht adäquat, da an dieser Stelle des Dokuments die allgemeine Methodik vorgestellt werden soll, welche zur systematischen Auswahl geeigneter Studien führen soll, um den Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzubilden. Der Bezug auf konkrete Studien könnte dazu führen, dass andere für die Nutzenbewertung relevante Studien fälschlicherweise nicht eingeschlossen werden.

Den Definitionen des pU zu Studienpopulation, Interventionen / Vergleichstherapie, Endpunkten und zur Studiendauer wird nur in Teilen gefolgt. Die Abweichungen werden im Folgenden dargestellt, ohne erneut jeweils den Bezug des pU auf die von ihm dargestellten Studien zu kommentieren.

Studienpopulation

In Abschnitt 4.2.2 (Modul 4) benennt der pU als Einschlusskriterium für die Studienpopulation (E1) Erwachsene mit diagnostiziertem Makulaödem aufgrund eines ZVV. Damit bezieht er, in Abweichung zu seiner Beschreibung der Fragestellung in Abschnitt 4.2.1, Modul 4 des Dokuments, eine Visusbeeinträchtigung nicht in die Definition der relevanten Population mit ein. Die Fachinformationen sowohl von Aflibercept [8] als auch Ranibizumab [9] benennen als Anwendungsgebiet aber ausdrücklich die Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems.

Interventionen

Als Interventionen führt der pU sowohl die Prüfintervention Aflibercept als auch die zweckmäßige Vergleichstherapie Ranibizumab auf. Das zugehörige Einschlusskriterium für die Interventionen (E5) definiert Aflibercept (Eylea) und Ranibizumab in der jeweils zugelassenen Dosierung unter obligater Berücksichtigung der Zulassungsstudien. Das zugehörige Ausschlusskriterium schließt Aflibercept und Ranibizumab in einem anderen als dem zugelassenen Behandlungsregime aus, nimmt aber die jeweiligen Zulassungsstudien explizit aus dieser Definition aus. Dieses Vorgehen ist nicht nachvollziehbar und erweckt den Eindruck, dass in den Zulassungsstudien die Wirkstoffe Aflibercept und Ranibizumab nicht gemäß Zulassung angewendet wurden.

Endpunkte

Der pU benennt in Abschnitt 4.2.1 des Moduls 4 konkrete und von ihm als patientenrelevant eingestufte Endpunkte, die prinzipiell die Endpunktkategorien krankheitsspezifische Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen abbilden. Da eine

Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems keine letale Erkrankung darstellt, ist es nachvollziehbar, die Mortalität nicht explizit als Endpunkt zu definieren, wenn Todesfälle im Rahmen der unerwünschten Ereignisse berichtet werden.

Inkonsistent ist allerdings, dass der pU, abgesehen von den Nebenwirkungen, für die von ihm genannten Endpunkte den konkreten Zeitpunkt von 24 Wochen für die Auswertung benennt, aber für die Studiendauer selbst „keine Einschränkungen“ definiert (siehe unten). Der Zeitpunkt von 24 Wochen entspricht vermutlich dem Auswertungszeitpunkt der vom pU als relevant eingeschätzten Studienphase der im Dossier eingeschlossenen Studien.

Studiendauer

Der pU definiert in Abschnitt 4.2.2 (Modul 4) „keine Einschränkungen“ für die Studiendauer. Das Vorgehen des pU ist nicht nachvollziehbar. So ergibt sich aus den Angaben der Fachinformationen von Aflibercept [8] und Ranibizumab [9], dass frühestens in Monat 3 der Behandlung erstmalig das Erreichen eines laut Fachinformation stabilen Befunds oder einer fehlenden Verbesserung inklusive der Entscheidung zum Fortsetzen oder Absetzen der Behandlung festgestellt werden kann (siehe auch Abschnitt 2.3). Aus diesem Grund erscheint allein wegen des Behandlungsregimes eine dreimonatige Mindeststudiendauer sinnvoll.

Darüber hinaus sieht der pU, wie oben im Rahmen der Endpunkte beschrieben, vermutlich selbst eine Mindestdauer von sogar 24 Wochen als sinnvoll und notwendig an.

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 relevanten Daten vorliegen (zur Begründung siehe Abschnitte 2.3 und 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, Anhang 4-A bis 4-C) des Dossiers.

Studienliste des pU

Der pU benennt in seiner Studienliste für die Therapie mit Aflibercept die Studien COPERNICUS und GALILEO. Beide Studien erachtet der pU als relevant zur Durchführung eines indirekten Vergleichs auf der Afliberceptseite. Es gibt kein Anzeichen dafür, dass die Studienliste unvollständig ist.

Studien zum direkten Vergleich

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 führte der pU auch durch.

Die Recherche ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Die bibliografische Literaturrecherche genügt nicht den Anforderungen, die in den Dossiorvorlagen beschrieben sind. Der pU hat neben MEDLINE und EMBASE die Datenbank Cochrane Database of Systematic Reviews durchsucht. Auf die Durchführung der Suche in den übrigen Datenbanken der Cochrane Library hat er verzichtet.

Die Suchstrategie in MEDLINE weist einen Verknüpfungsfehler auf. Die Suchzeilen #12 und #13 (MEDLINE-Suchstrategie, Modul 4, Anhang 4-A) fehlen in der OR-Verknüpfung für den Interventionsblock. Darüber hinaus findet sich in der MEDLINE-Suchstrategie ein logischer Fehler. In der Suchzeile #29 (MEDLINE-Suchstrategie, Modul 4, Anhang 4-A) werden mehrere Zeilen mit OR und eine Zeile fälschlicherweise mit AND verknüpft.

Die Strategie in EMBASE weist mehrere Syntaxfehler auf, die so umgesetzt in der Datenbankoberfläche DIMDI nicht zu den angegebenen Resultaten führen, sondern Fehlermeldungen hervorrufen (z. B. EMBASE-Suchstrategie, Modul 4, Anhang 4-A, Zeile 1: CRVO OR CVO)/(TI;AB); in der Suchstrategie fehlt eine Klammer). Dennoch erscheinen die angegebenen Trefferzahlen plausibel. Dies ist ein Hinweis darauf, dass nicht die Originalstrategien zur Dokumentation verwendet wurden, sondern ein manueller Übertrag bzw. eine Nachbearbeitung stattgefunden hat. Eine Überprüfung ist somit nicht zuverlässig möglich.

Es ist außerdem fraglich, ob die Suchstrategie in EMBASE in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurde. Der pU verwendet keine validierten Studienfilter zur Identifikation von RCTs für diese Datenbank. Es erfolgt die explizite Angabe „keine Einschränkung“ (z. B. EMBASE-Suchstrategie, Modul 4, Anhang 4-A). Diese Angabe widerspricht allerdings der

dokumentierten Strategie, die eine Einschränkung auf das Schlagwort „Clinical Trial“ beinhaltet.

Suche in Studienregistern

Die laut Dossiervorlagen geforderte Suche in Studienregistern (RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) wurde vom pU durchgeführt.

Die Suche ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Es ist fraglich, ob die Suchen in Studienregistern in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. Durch die alleinige Verwendung der Abkürzung „CRVO“ für die Indikation als Suchbegriff hat der pU die Suche stark eingeschränkt.

Außerdem fallen im Dossier Widersprüche in der Dokumentation der relevanten Treffer auf: Die Tabelle 4-7 (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.3) beinhaltet 4 relevante Studien, von denen im resultierenden Studienpool (Tabelle 4-8, Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.4) jedoch nur 3 dokumentiert werden.

Zudem hat der pU in der Strategie im ICTRP Search Portal Klammern verwendet, die in dieser Form nicht von den Suchfunktionalitäten des Studienregisters unterstützt werden.

Zusammenfassung

Die Recherchen des pU zum indirekten Vergleich sind nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov sowie ICTRP Search Portal durchgeführt.

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Aflibercept identifiziert.

Studien zum indirekten Vergleich

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich hat der pU eine separate Recherche zu Ranibizumab durchgeführt.

Bibliografische Literaturrecherche

Der pU führte die laut Dossiervorlagen geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zu indirekten Vergleichen durch.

Die Recherche ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Die bibliografische Literaturrecherche genügt nicht den Anforderungen, die in den Dossiervorlagen beschrieben sind. Der pU hat neben MEDLINE und EMBASE die

Datenbank Cochrane Database of Systematic Reviews durchsucht. Auf die Durchführung der Suche in den übrigen Datenbanken der Cochrane Library hat er verzichtet.

Die Suchstrategie in MEDLINE weist einen logischen Fehler auf. In der Suchzeile #29 (MEDLINE-Suchstrategie, Modul 4, Anhang 4-A) werden mehrere Zeilen mit OR und eine Zeile fälschlicherweise mit AND verknüpft.

Die Strategie in EMBASE weist mehrere Syntaxfehler auf, die so umgesetzt in der Datenbankoberfläche DIMDI nicht zu den angegebenen Resultaten führen, sondern Fehlermeldungen hervorrufen (z. B. EMBASE-Suchstrategie, Modul 4, Anhang 4-A, Zeile 1: CRVO OR CVO)/(TI;AB); in der Suchstrategie fehlt eine Klammer). Die Suchstrategie in EMBASE weist zudem leere Felder bei den Treffern und nicht plausible Trefferzahlen auf. Dies ist ein Hinweis darauf, dass nicht die Originalstrategien zur Dokumentation verwendet wurden, sondern ein manueller Übertrag bzw. eine Nachbearbeitung stattgefunden hat. Eine Überprüfung ist somit nicht zuverlässig möglich.

Es ist außerdem fraglich, ob die Suchstrategien in MEDLINE und EMBASE in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. Der pU verwendet keine validierten Studienfilter zur Identifikation von RCTs für diese Datenbanken. Es erfolgt die explizite Angabe „keine Einschränkung“ (z. B. MEDLINE-Suchstrategie, Modul 4, Anhang 4-B). Diese Angabe widerspricht allerdings den dokumentierten Strategien, die Einschränkungen auf diverse Publikationstypen wie z. B. Clinical Trial beinhalten.

Suche in Studienregistern

Die laut Dossiervorlagen geforderte Suche in Studienregistern zu indirekten Vergleichen wurde vom pU durchgeführt.

Die Suche ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Es ist fraglich, ob die Suchen in Studienregistern in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. Durch die alleinige Verwendung der Abkürzung „CRVO“ für die Indikation als Suchbegriff hat der pU die Suche stark eingeschränkt.

Außerdem fallen im Dossier Widersprüche in der Dokumentation der relevanten Treffer auf: Die Tabelle 4-7 (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.3) beinhaltet 4 relevante Studien, von denen im resultierenden Studienpool (Tabelle 4-8, Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.4) jedoch nur 3 dokumentiert werden.

Zudem hat der pU in der Strategie im ICTRP Search Portal Klammern verwendet, die in dieser Form nicht von den Suchfunktionalitäten des Studienregisters unterstützt werden.

Zusammenfassung

Die Recherchen des pU zum indirekten Vergleich sind nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov sowie ICTRP Search Portal durchgeführt.

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Aflibercept und Ranibizumab identifiziert.

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, Anhang 4-D, 4-E) des Dossiers.

Der Studienpool des pU zum Nachweis des Zusatznutzens von Aflibercept enthält 3 RCTs (COPERNICUS [3], GALILEO [4] und CRUISE [5,6]) im relevanten Anwendungsgebiet. Die beiden Studien COPERNICUS und GALILEO verglichen Aflibercept, die Studie CRUISE verglich Ranibizumab jeweils mit einer Scheininjektion. Der Nachweis des Zusatznutzens von Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ranibizumab soll laut pU über einen indirekten Vergleich (Modul 4, Abschnitt 4.3.2.1) erfolgen. Hierzu zieht er die jeweils 1. Behandlungsphase der 3 Studien und Scheininjektion als Brückenkompator heran.

Der indirekte Vergleich auf Basis der 3 Studien ist nicht adäquat und für die Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept gegenüber Ranibizumab nicht geeignet. Dies ist dadurch begründet, dass die Behandlungsregimes der 1. Behandlungsphase aller 3 Studien jeweils nicht den Anforderungen der entsprechenden Fachinformationen (Abschnitte „Dosierung und Art der Anwendung“) von Aflibercept und Ranibizumab und somit nicht dem deutschen Zulassungsstatus entsprechen.

Die detaillierte Erläuterung des Designs und der darauf beruhenden Begründung für den Ausschluss aller Studien ist dem Abschnitt 2.3 zu entnehmen.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es liegen keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Die Angaben des pU werden daher nicht weiter kommentiert.

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

Im Dossier wurde ein indirekter Vergleich auf Basis von 3 RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Aflibercept gegenüber Ranibizumab herangezogen. Die zugrunde

liegenden Studien COPERNICUS, GALILEO und CRUISE sind für einen solchen indirekten Vergleich allerdings nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.3). Daraus ergibt sich, dass der indirekte Vergleich nicht adäquat ist. Aus diesem Grund werden die Angaben des pU zur methodischen Durchführung des indirekten Vergleichs nicht weiter kommentiert.

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.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Aflibercept herangezogen.

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 die von ihm eingeschlossenen Studien COPERNICUS, GALILEO und CRUISE und auf den indirekten Vergleich zwischen Aflibercept und Ranibizumab, den er auf Basis der oben genannten Studien durchführt. Die vorgelegten Daten sind jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.3).

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 Wahrscheinlichkeit und 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.

Der pU legt keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept vor. Die Aussage, die im Dossier zu Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens sowie zu Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen getroffen werden, beziehen sich ausschließlich auf den inadäquaten indirekten Vergleich zwischen Aflibercept und Ranibizumab auf Basis der dafür nicht geeigneten Studien COPERNICUS, GALILEO und CRUISE.

Auf Basis des inadäquaten indirekten Vergleichs leitet der pU einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber Ranibizumab bezüglich der

Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines ZVV bei erwachsenen Patienten ab. Die Einschätzung des pU wird nicht geteilt.

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

Die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage indirekter Vergleiche befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.5.1) des Dossiers.

Der pU begründet die Vorlage des indirekten Vergleichs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie damit, dass keine entsprechenden direkt vergleichenden RCTs identifiziert werden konnten. Diese Feststellung ist zunächst nachvollziehbar.

Da die Studien COPERNICUS, GALILEO und CRUISE aber nicht geeignet sind, um mittels eines indirekten Vergleichs den Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber Ranibizumab abzubilden (siehe Abschnitt 2.3), werden weitere Angaben des pU nicht kommentiert.

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

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

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

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU legt keine Unterlagen zu einer Surrogatvalidierung vor.

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 altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) sowie für erwachsene Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschlusses (ZVV) zugelassen.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der therapeutische Bedarf liegt laut Angabe des pU in der Behandlung der Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines ZVV. Die Angaben des pU zum therapeutischen Bedarf sind in ihrer Darstellung nachvollziehbar und plausibel.

3.1.3 Prävalenz und Inzidenz

GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU führt aus, dass ca. 15 % der retinalen Venenverschlüsse (RVV) retinale ZVV sind [12]. Aufgrund der „unzureichenden“ Datenlage zur Epidemiologie des retinalen ZVV bezieht sich der pU für die Erhebung der Prävalenz auf eine Übersichtsarbeit von Rogers et al. aus dem Jahr 2010, in der die Prävalenz aus 15 internationale Studien zur Epidemiologie der retinalen ZVV zusammengetragen wurde [12].

Die Prävalenzrate unter Einbezug aller 15 Studien beträgt 0,65 [0,49; 0,80]. Die Studien zeigen, dass die Prävalenz der retinalen ZVV mit dem Alter stark zunimmt. 11 der 15 Studien weisen altersgruppenspezifische Prävalenzraten aus. Diese zieht der pU heran, um auch eine altersgruppenspezifische Prävalenz für Deutschland zu bestimmen. Die gepoolte Prävalenzrate der 11 Studien beträgt für alle Altersgruppen 0,80 [0,61; 0,99]. Die gepoolten Prävalenzraten, die für 6 verschiedene Altersgruppen (30 bis 39, 40 bis 49, 50 bis 59, 60 bis 69, 70 bis 79, 85+) gegeben sind, wendet der pU auf die Bevölkerung Deutschlands im Jahr 2013 an, die sich aus den Vorausberechnungen des statistischen Bundesamts ergibt [13]. Daraus ergibt sich eine Prävalenz von 76 350 Patienten in Deutschland. Der pU weist darauf hin, dass durch diese Berechnungsweise die Prävalenz in Deutschland deutlich überschätzt wird und nur als eine Obergrenze zur Schätzung der Prävalenz herangezogen werden kann.

Dies begründet der pU damit, dass die in die Übersichtsarbeit einbezogenen Studien aus Europa (EUREYE Study und Rotterdam Study) mit 0,42 [0,12; 0,72] bzw. 0,39 [0,02; 0,75] im Vergleich zu den anderen Studien aus USA und Asien wesentlich geringere Prävalenzraten

berichten [14-16]. Daher berechnet der pU die Prävalenz in Deutschland in einer weiteren Rechnung auf Grundlage einer an die europäischen Studien angelehnten Prävalenzrate von 0,4 Erkrankten pro 1000 Personen. Dies ergibt eine Prävalenz von 22 800 Patienten in Deutschland, welche der pU als Untergrenze und als plausible Schätzung wertet und im Weiteren für die Berechnungen der GKV-Zielpopulation verwendet. Der pU geht somit für das Jahr 2013 von einer GKV-Zielpopulation von 20 145 Patienten aus.

Zur Bestimmung der Inzidenz fehlen aktuelle valide deutsche Referenzen. Daher berechnet der pU die Ein-Jahres-Inzidenz auf Grundlage der 5-Jahres-Inzidenz aus der Beaver Dam Eye Study [17]. Der pU schätzt, dass es jährlich ca. 11 560 neuerkrankte Patienten in der GKV gibt. Da die Studie nur die epidemiologische Situation in den USA widerspiegelt und die Inzidenzrate in der Altersgruppe 55 bis 77 Jahre Null beträgt, verweist der pU darauf, dass diese Schätzung mit hoher Unsicherheit behaftet ist.

Bewertung des Instituts

Die Datenlage zur Epidemiologie des retinalen ZVV in Deutschland ist unzureichend. Die Verwendung der Studie von Rogers et al. ist daher als Grundlage für eine plausible Schätzung der Prävalenz in Deutschland geeignet. Jedoch ist darauf hinzuweisen, dass die Schätzung der Prävalenz mit hoher Unsicherheit verbunden ist. Die Benennung einer Spanne von 22 800 bis 76 350 Patienten lässt nur schwer Rückschlüsse auf die tatsächliche Prävalenz in Deutschland zu. Die Verwendung der Prävalenzraten aus den europäischen Studien ist jedoch nachvollziehbar. Bei Verwendung der Prävalenzraten aus den beiden europäischen Studien wäre eine Angabe der Spanne für die GKV-Population sinnvoll. Diese bewegt sich bei den Prävalenzraten 0,39 [0,02; 0,75] (Rotterdam Study) und 0,42 [0,12; 0,72] (EUREYE Study) zwischen 19 641 und 21 152 GKV-Patienten [14-16]. Berücksichtigt man zusätzlich die größere Spannweite der Rotterdam Study so ergibt sich eine Spannweite der Prävalenz von 1007 bis 37 772 GKV-Patienten, was die große Unsicherheit der Angaben zur Prävalenz bestärkt.

Der pU berechnet ausschließlich die Prävalenz für den retinalen ZVV. Aflibercept (Eylea) ist jedoch zugelassen bei einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen ZVV. Es ist daher davon auszugehen, dass die vom pU genannte Prävalenz überschätzt ist, da auch ein ZVV ohne Visusbeeinträchtigung nicht auszuschließen ist. Weiterhin entwickeln nicht alle Patienten mit retinalem ZVV ein Makulaödem. Beispielsweise beträgt in einem systematischen Review von McIntosh et al die 15-Monats-Inzidenz für Patienten mit ZVV, ein Makulaödem zu entwickeln, bis zu 73 %. [18]. Die Ermittlung der Inzidenz ist nachvollziehbar. Jedoch sind die Aussagen mit großer Unsicherheit verbunden, was auch der pU entsprechend darstellt.

In der Gesamtschau sind die Angaben des pU zur Größe der GKV-Zielpopulation nachvollziehbar und in ihrer Größenordnung plausibel; wobei bei der vom pU genannten Obergrenze der Prävalenz in Deutschland eher von einer Überschätzung auszugehen ist, deren Ausmaß nicht genau quantifiziert werden kann.

Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

Der pU vermutet, dass die absolute Zahl der Neuerkrankungen aufgrund der demografischen Entwicklung in den kommenden Jahren leicht zunimmt. Diese Annahme ist plausibel.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Da keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt wurden, ergab sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Aflibercept im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Abschnitte 2.4, 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.

3.2.1 Behandlungsdauer

Sowohl für Aflibercept als auch für Ranibizumab beschreibt der pU ein individualisiertes Behandlungsschema nach der 3. monatlichen Injektion. So werden bei beiden Wirkstoffen im ersten Behandlungsjahr 3 bis 12 Injektionen verabreicht und in weiteren Behandlungsjahren 0 bis 12 Injektionen.

Laut Fachinformation von Aflibercept wird die Behandlung nach der Initialinjektion monatlich solange fortgeführt, bis der funktionelle und morphologische Befund bei 3 aufeinanderfolgenden monatlichen Verlaufskontrollen stabil bleibt. Danach sollte laut Fachinformation erneut abgeklärt werden, ob eine Weiterbehandlung erforderlich ist. Bei stabilem Befund kann das Behandlungsintervall bei Bedarf schrittweise verlängert werden. Das Kontrollintervall hierfür, welches bei Verlängerung des Behandlungsintervalls kürzer als das Behandlungsintervall sein kann, soll durch den behandelnden Arzt festgesetzt werden [8]. Diese Individualisierung durch den behandelnden Arzt erfolgt u. a. aufgrund von Kontrollen des funktionellen und morphologischen Verlaufs, welche üblicherweise mit OCT, auch nach Unterbrechung der Behandlung, durchgeführt werden.

Bei Ranibizumab erfolgt laut Fachinformation die Behandlung monatlich und wird solange fortgesetzt, bis der maximale Visus erreicht ist. Dieses Behandlungsziel wird als gegeben angesehen, wenn sich der maximale Visus in 3 aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrolluntersuchungen als stabil gezeigt hat. Stellt sich über den Verlauf der ersten 3 Injektionen jedoch keine Verbesserung der Sehschärfe ein, ist eine Weiterbehandlung nicht zu empfehlen. Anschließend sollte der Visus des Patienten monatlich kontrolliert werden. Die Behandlung wird wieder aufgenommen, wenn bei der Kontrolle ein Verlust der Sehschärfe infolge eines Makulaödems aufgrund eines RVV festgestellt wird. Monatliche Injektionen sollten verabreicht werden, bis der Visus erneut bei 3 aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil bleibt [9]. Eine Verlaufskontrolle mithilfe einer OCT ist durch die Fachinformation nicht regelhaft vorgesehen.

Bei beiden Wirkstoffen sollte das Zeitintervall zwischen 2 Injektionen 1 Monat nicht unterschreiten [8,9].

Somit ist die vom pU genannte Spanne der Anzahl der Injektionen im ersten Behandlungsjahr und im Folgejahr nachvollziehbar und plausibel.

3.2.2 Verbrauch

Pro Injektion wird 1 Durchstechflasche benötigt. Die in der Fach- und Gebrauchsinformation empfohlene Dosis für 1 Injektion beträgt 2 mg für Aflibercept und 0,5 mg für Ranibizumab. Der Verbrauch pro Injektion beträgt 4 mg bei Aflibercept und 2,3 mg bei Ranibizumab. Der jährliche Durchschnittsverbrauch sind 3 bis 12 Durchstechflaschen im ersten Jahr und 0 bis 12 im zweiten für beide Wirkstoffe [8,9].

3.2.3 Kosten

Der pU entnimmt den Preis für Aflibercept (Eylea) und Ranibizumab (Lucentis) der Lauer-Taxe, gibt jedoch nicht das Datum des Abrufs an. Er führt nach Abzug der gesetzlichen Rabatte für Aflibercept 1081,02 € und für Ranibizumab 1201,74 € pro Durchstechflasche an.

Bei Abruf in der Lauer-Taxe mit Stand vom 01.10.2013 ergibt sich für Aflibercept der Preis von 1075,13 € und für Ranibizumab 1102,67 € pro Durchstechflasche nach Abzug der Rabatte. Die Angaben des pU zum Apothekenabgabepreis sind zwar korrekt, aber die Höhe des Herstellerrabatts kann nicht nachvollzogen werden. Bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich ein Unterschied des Herstellerrabatts zu den Angaben aus der Lauer-Taxe vom 01.10.2013 von ca. 100 €.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen

Der pU führt aus, dass sich die zusätzlich notwendigen Leistungen aus 3 Elementen zusammensetzen: (1) die Visuskontrollen / Verlaufsuntersuchungen, (2) die intravitreale Injektion und (3) die postoperative Kontrolle. Bei Aflibercept setzt der pU im ersten Jahr 3 bis 12 Visuskontrollen und zusätzlich 3 bis 12 Verlaufsuntersuchungen (morphologische Untersuchungen) an und in den Folgejahren 0 bis 12 Visuskontrollen und Verlaufsuntersuchungen. Bei Ranibizumab wird eine monatliche Visuskontrolle angesetzt, also pro Jahr 12 Visuskontrollen. Intravitreale Injektionen und postoperative Kontrollen werden für beide Wirkstoffe im ersten Jahr 3 bis 12-mal und im Folgejahr 0 bis 12-mal durchgeführt.

Die Einschätzungen des pU entsprechen den Fach- und Gebrauchsinformation und sind aus Sicht des Instituts plausibel.

Aus Sicht des pU werden die Visuskontrollen durch die Quartalspauschale abgedeckt. Für die intravitreale Injektion und die darauf folgende postoperative Kontrolle führt der pU aus, dass es keine EBM-Ziffer gibt. Ebenso sind morphologische Untersuchungen, z. B. die OCT, die als Verlaufsuntersuchung in der Fach- und Gebrauchsinformation für Aflibercept vorgesehen

ist, im EBM nicht abgebildet. Somit setzt der pU für die Behandlung der Patienten mit Aflibercept oder Ranibizumab keine Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen an.

Das Institut fügt hinzu, dass einzelne Kassen Selektivverträge für die intravitrealen Injektionen und die Verlaufs- bzw. Kontrolluntersuchungen abgeschlossen haben oder die Kosten mitunter direkt erstatten. Um die Kosten zusätzlich zu den Berechnungen des pU auch inklusive der notwendigen GKV-Leistungen einschätzen zu können, die laut Fach- und Gebrauchsinformation anfallen, richtet sich das Institut zur Bewertung dieser Posten nach der Dossierbewertung zu Aflibercept in der Indikation AMD [19]. Somit werden in einer zusätzlichen Berechnung 265 € je intravitrealer Injektion und 50 € je postoperativer Kontrolle angesetzt. Bei Aflibercept werden zusätzlich 60 € für den funktionellen und morphologischen Befund angesetzt, der patientenindividuell in unterschiedlicher Frequenz erhoben werden kann. Die Visuskontrollen werden in der Quartalspauschale verrechnet. Nach Fach- und Gebrauchsinformation fallen für Ranibizumab noch geringfügige Kosten für Prämedikation (z. B. topisches Breitbandantibiotikum) an [8].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU gibt als Jahrestherapiekosten für die Aflibercept-Behandlung im ersten Jahr eine Spanne von 3243,06 € bis 12 972,24 € (für 3 bis 12 Behandlungen) und in den Folgejahren eine Spanne von 0,00 € bis 12 972,24 € (für 0 bis 12 Behandlungen) an. Für Ranibizumab gibt er für das erste Behandlungsjahr 3605,22 € bis 14 420,88 € und 0,00 € bis 14 420,88 € für die Folgejahre an.

Die Berechnungen des pU sind nachvollziehbar, jedoch weist der pU nicht darauf hin, dass die Kosten wegen der fehlenden Kosten für die zusätzlichen Leistungen unterschätzt werden.

Für die Arzneimittelkosten von Aflibercept berechnet das Institut auf Grundlage der Informationen aus der Lauer-Taxe vom 01.10.2013 im ersten Jahr 3225,39 bis € 12 901,56 € und in den Folgejahren 0,00 € bis 12 901,56 €. Für Ranibizumab sind es im ersten Jahr 3308,01 € bis 13 232,04 € und in den Folgejahren 0 € bis 13 232,04 €.

Würde man oben geschätzte Kosten für die Zusatzleistungen mitberücksichtigen, ergäben sich bei Aflibercept mindestens 4350,39 € und maximal 17 401,56 € für das erste Behandlungsjahr. In den folgenden Therapiejahren werden die maximalen Jahrestherapiekosten inklusive Zusatzleistungen ebenfalls auf 17 401,56 € (Annahme von 12 Injektionen pro Jahr) geschätzt.

Für Ranibizumab ergäben sich mindestens 4253,01 € und maximal 17 012,04 € für das erste Behandlungsjahr. In den folgenden Therapiejahren werden die maximalen Jahrestherapiekosten inklusive Zusatzleistungen ebenfalls auf 17 012,04 € (Annahme von 12 Injektionen pro Jahr) geschätzt.

Die minimalen Kosten inklusive Zusatzleistungen für die Folgejahre sind aufgrund des individuellen Behandlungsschemas für beide Wirkstoffe nicht quantifizierbar.

3.2.6 Versorgungsanteile

Aufgrund fehlender Daten macht der pU keine Angaben über den zu erwartenden Versorgungsanteil. Er geht aber im Weiteren bei der Zahl der behandelten Patienten von der von ihm veranschlagten Inzidenz von 11 560 Patienten pro Jahr aus, wobei es keine validen Daten gibt, wie viele Patienten tatsächlich behandelt werden. Der pU geht davon aus, dass Aflibercept Versorgungsanteile von Ranibizumab übernehmen wird, welche aber nicht quantifizierbar sind.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Es besteht aufgrund der unzureichenden Datenlage eine große Unsicherheit in der Abschätzung der Größe der GKV-Zielpopulation. Der pU hat sich im Rahmen von verschiedenen Prävalenzraten einer Einschätzung genähert. Insgesamt ist das Vorgehen des pU nachvollziehbar und plausibel, wobei bei der oberen Spanne eher von einer Überschätzung auszugehen ist, deren Ausmaß nicht genau quantifiziert werden kann. Da die Prävalenzen nur für Patienten mit retinaler ZVV berechnet wurden, unabhängig vom Bestand eines Makulaödems, ist bei den berechneten Prävalenzraten zusätzlich von einer leichten Überschätzung auszugehen.

Die vom Institut berechneten Kosten für eine Spritze liegen für die zweckmäßige Vergleichstherapie unter den vom pU berechneten, da der Herstellerrabatt in der Lauer-Taxe vom 01.10.2013 deutlich höher ist, als vom pU angegeben. Eine genaue Berechnung der Jahrestherapiekosten wird durch das Fehlen von EBM-Ziffern für eine Reihe von notwendigen Zusatzleistungen sowie dem individualisierten Behandlungsschema für beide Therapien erschwert. Aufgrund der nicht berechneten Zusatzleistungen ist von einer Unterschätzung bei den vom pU berechneten Jahreskosten auszugehen.

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 sowie 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

In Abschnitt 2.1.2 des Dossiers beschreibt der pU den Wirkmechanismus von Aflibercept sowie von weiteren bei der Behandlung eines Makulaödems infolge eines ZVV eingesetzten Medikamenten. Die Angaben sind an dieser Stelle ausreichend.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Die Angaben des pU in Abschnitt 2.2 zum Anwendungsgebiet, auf das sich das Dossier bezieht, sowie zu weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten von Aflibercept entsprechen der Fachinformation [8]. Darüber hinaus beschreibt der pU nachvollziehbar den internationalen Zulassungsstatus von Aflibercept.

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.

Die Angaben des pU in den Abschnitten 3.4.1 und 3.4.3 des Dossiers sind im Abgleich mit der Fachinformation von Aflibercept sowie dem Risk-Management-Plan umfassend.

Der EPAR der Zulassungserweiterung von Aflibercept für die Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines ZVV beinhaltet keinen Anhang IV. Der pU macht in Abschnitt 3.4.2 seines Dossiers aber Angaben zu Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels ohne Angabe der zugrunde gelegten Quelle. Es bleibt somit unklar, woher die Angaben des pU stammen. Die Angaben des pU werden daher nicht weiter kommentiert.

In Abschnitt 3.4.4 des Dossiers sollen weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung beschrieben werden. Der pU gibt die Angaben der Fachinformation von Aflibercept zur Dauer des Therapieversuchs, zum Absetzen der Therapie und notwendiger Verlaufskontrollen wieder. Allerdings bleibt der Hinweis der Fachinformation in Abschnitt 4.4 zum Aussetzen einer Therapie bis zum nächsten Behandlungstermin unerwähnt, wenn die bestkorrigierte Sehschärfe sich im Vergleich zur zuletzt gemessenen Sehschärfe um ≥ 30

Buchstaben vermindert oder subretinale Blutungen unter Beteiligung des Zentrums der Fovea oder einer Größe der Blutung von ≥ 50 % der gesamten Läsion auftreten.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Aflibercept wurde für folgendes Anwendungsgebiet neu zugelassen [8]:

- Behandlung von Erwachsenen mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschlusses

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die vom pU in die Bewertung eingeschlossenen Studien sind für die Durchführung eines indirekten Vergleichs für die Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht geeignet. Der indirekte Vergleich ist daher nicht adäquat.

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Aflibercept: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Behandlung von Erwachsenen mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines ZVV	Dexamethason (Intravitreales Implantat), Ranibizumab	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. ZVV: retinaler Zentralvenenverschluss		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar des Instituts
Aflibercept	20 145 ^a	Diese Angabe ist nachvollziehbar berechnet, beruht jedoch auf einer hohen Unsicherheit. Das Institut berechnet eine Spanne zwischen 19 641 und 21 152 ^b GKV-Patienten. Die Zahl stellt nur die Prävalenz für ZVV dar. Somit ist zusätzlich von einer Überschätzung der Prävalenz für die zugelassene Indikation Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines ZVV auszugehen.
a: Angabe des pU b: Berechnungen des Instituts GKV: gesetzliche Krankenversicherung		

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: 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 Euro	Kommentar des Instituts
Aflibercept	Erwachsene mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines Makulaödems aufgrund eines retinalen ZVV	Arzneimittelkosten ^a - Erstes Behandlungsjahr: 3243,06 € bis 12 972,24 €^a (für 3 bis 12 Behandlungen) - Folgejahre: 0,00 € bis 12 972,24 €^a (für 0 bis 12 Behandlungen)	Die Berechnung der Arzneimittelkosten ist plausibel. Aufgrund der vom pU nicht berechneten Zusatzleistungen ist von einer Unterschätzung der vom pU berechneten Kosten auszugehen. Unter Berücksichtigung von Zusatzleistungen ^d schätzt das Institut als Untergrenze der Kosten 4350,39 € ^b im ersten Behandlungsjahr und die Obergrenze auf 17 401,56 € ^b im ersten und in den weiteren Behandlungsjahren (12 Injektionen) ^e .
Ranibizumab	Erwachsene mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines Makulaödems aufgrund eines RVV (Venenastverschluss oder ZVV)	Arzneimittelkosten ^a - Erstes Behandlungsjahr: 3605,22 € bis 14 420,88 €^a (für 3 bis 12 Behandlungen)^c - Folgejahre: 0,00 € bis 14 420,88 €^a (für 0 bis 12 Behandlungen)^c	Aufgrund der vom pU nicht berechneten Zusatzleistungen ist insgesamt von einer Unterschätzung bei den vom pU berechneten Kosten auszugehen. Unter Berücksichtigung von Zusatzleistungen ^d schätzt das Institut die Untergrenze der Kosten auf 4253,01 € ^b im ersten Behandlungsjahr und die Obergrenze auf 17 012,04 € ^b im ersten und in den weiteren Behandlungsjahren (12 Injektionen) ^e .

a: Angabe des pU

b: Berechnungen des Instituts

c: keine Berechnungen von Zusatzleistungen, da die Kosten wegen fehlender EBM Ziffern nicht quantifizierbar sind

d: Schätzung der Kosten der Zusatzleistungen analog zu Dossierbewertung Aflibercept (Eylea) für AMD

e: Die minimalen Kosten inkl. Zusatzleistungen für die Folgejahre sind aufgrund des individualisierten Behandlungsschemas nicht quantifizierbar.

AMD: altersbedingte Makuladegeneration; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 zu entnehmen.

„Intravitreale Injektionen sind entsprechend medizinischer Standards und geltender 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 Lidsperrerr werden empfohlen.

Unmittelbar nach der intravitrealen Injektion sollten Patienten auf einen Anstieg des Augeninnendrucks kontrolliert werden. Für den Bedarfsfall sollte steriles 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 2mg. 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 08/2013).

Routinemäßige Pharmakovigilanz-Maßnahmen (laufende Überwachung, Sicherheitsbewertung in jedem PSUR) sind durch gezielte Nachverfolgung aller Hinweise auf bedeutende, identifizierte Risiken (Endophthalmitis, vorübergehender Anstieg des Augeninnendrucks, Einriss des Pigmentepithels) sowie durch bedeutende potenzielle Risiken mithilfe gezielter Fragebögen zu ergänzen. Ergebnisse zur Langzeitsicherheit,

Daten zur Dosierung nach Markteinführung, Informationen zur Anwendung von Eylea bei Patienten mit unkontrolliertem Glaukom sowie Daten zur gleichzeitigen Anwendung verschiedener VEGF-Therapien und anderer Therapien sind zur Ergänzung fehlender Informationen bereitzustellen.

Als zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahme wird eine nicht-interventionelle Studie zur Beurteilung der Sicherheit und alltäglichen Behandlungspraxis mit Aflibercept bei Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschluss (ZVV) und bei Patienten mit feuchter AMD durchgeführt werden (PASS-Studie).

Neben den routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung (Kennzeichnung in Fachinformation und Gebrauchsinformation) werden für die bedeutenden, identifizierten Risiken und für einen Teil der bedeutenden, potentiellen Risiken, namentlich Katarakt, Medikationsfehler, Anwendung außerhalb des bestimmungsgemäßen Gebrauchs und Embryo-Feto-Toxizität als essenzieller Bestandteil des Risk-Management-Plans zusätzliche Schulungsunterlagen (Education Material) für Ärzte und Patienten bereitgestellt.“

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]. 14.08.2013 [Zugriff: 06.09.2013]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-765/VerfO_2013-06-20_und_2013-02-21.pdf.
3. Regeneron Pharmaceuticals. A randomized, double masked, controlled phase 3 study of the efficacy, safety, and tolerability of repeated intravitreal administration of VEGF Trap-Eye in subjects with macular edema secondary to central retinal vein occlusion (CRVO) (COPERNICUS): study VGFT-OD-0819; clinical study report [unveröffentlicht]. 2012.
4. Bayer HealthCare. A randomized, double-masked, sham-controlled phase-3 study of the efficacy, safety, and tolerability of repeated intravitreal administration of VEGF Trap-Eye in subjects with macular edema secondary to central retinal vein occlusion (CRVO): Galileo-VEGF Trap-Eye; investigation of efficacy and safety in CRVO; study 14130; clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.
5. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, Li Z, Gray S, Saroj N et al. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. Ophthalmology 2010; 117(6): 1124-1133.
6. Campochiaro PA, Brown DM, Awh CC, Lee SY, Gray S, Saroj N et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: twelve-month outcomes of a phase III study. Ophthalmology 2011; 118(10): 2041-2049.
7. Heier JS, Campochiaro PA, Yau L, Li Z, Saroj N, Rubio RG et al. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: long-term follow-up in the HORIZON trial. Ophthalmology 2012; 119(4): 802-809.
8. Bayer. Eylea 40 mg/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche: Fachinformation [online]. 08.2013 [Zugriff: 24.09.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. Novartis Pharma. Lucentis: Fachinformation [online]. 07.2013 [Zugriff: 25.09.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. European Medicines Agency. Eylea: European public assessment report [online]. 25.07.2013 [Zugriff: 24.09.2013]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002392/WC500148631.pdf.
11. European Medicines Agency. CHMP extension of indication: 1st request for supplementary information; Eylea; aflibercept [unveröffentlicht]. 2013.

12. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, Lim LL, Wang JJ, Mitchell P et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia (Ophthalmology 2010; 117(2): 313-319): author manuscript [online]. In: PubMed Central. 01.02.2011 [Zugriff: 18.11.2013]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2945292>.
13. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand (Tabellen-Code 12421-0002); Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung: mittlere Bevölkerung, Untergrenze (Variante 1-W1); Altersjahre: 30 bis 100 und mehr Jahre; Geschlecht: männlich und weiblich; Stichtag: 31.12.2013 [online]. In: Genesis online. [Zugriff: 08.04.2013]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data?operation=abruftabelleAbrufen&selectionname=12421-0001&levelindex=0&levelid=1384526334954&index=100>.
14. Augood C, Fletcher A, Bentham G, Chakravarthy U, De Jong P, Rahu M et al. Methods for a population-based study of the prevalence of and risk factors for age-related maculopathy and macular degeneration in elderly European populations: the EUREYE study. Ophthalmic Epidemiol 2004; 11(2): 117-129.
15. Van Leeuwen R, Klaver C, Vingerling J, Hofman A, De Jong P. The risk and natural course of age-related maculopathy: follow-up at 6 1/2 years in the Rotterdam study. Arch Ophthalmol 2003; 121(7): 519-526.
16. Hofman A, Breteler M, Van Duijn C, Krestin G, Pols H, Stricker B et al. The Rotterdam Study: objectives and design update. Eur J Epidemiol 2007; 22(11): 819-829.
17. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Meuer SM. The epidemiology of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. Trans Am Ophthalmol Soc 2000; 98: 133-141.
18. McIntosh RL, Rogers S, Lim LL, Cheung N, Wang JJ, Mitchell P et al. Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. Ophthalmology 2010; 117(6): 1113-1123.e15.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aflibercept (Eylea): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Auftrag A12-19 [online]. 13.03.2013 [Zugriff: 15.11.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 156). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-19_Aflibercept_Eylea_Nutzenbewertung_35a_SGBV.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	ja	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
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
Bethke, Andreas; Deutscher Blinden- und Sehbehindertenverband e. V.	nein	nein / nein	ja / nein	ja / nein	ja	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 Einrichtung², 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?

² 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 Einrichtung², 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?