

IQWiG-Berichte – Nr. 308

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

Dossierbewertung

Auftrag: A15-11
Version: 1.0
Stand: 11.06.2015

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

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

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

11.03.2015

Interne Auftragsnummer:

A15-11

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 der medizinisch-fachlichen Beraterin für ihren Beitrag zur Dossierbewertung. Die Beraterin 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:

- Peter Kiencke
- Katharina Biester
- Andreas Gerber-Grote
- Charlotte Guddat
- Florina Kerekes
- Ulrike Lampert
- Astrid Seidl
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Aflibercept, Retinaler Venenverschluß, Nutzenbewertung

Keywords: Aflibercept, Retinal Vein Occlusion, Benefit Assessment

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	5
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	5
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	6
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	6
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	7
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3D, Abschnitt 3.1)	7
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4D)	8
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien	8
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse	10
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	10
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung	10
2.7.2.3.2 Studienpool	12
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	15
2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	15
2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien	16
2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	16
2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	16

2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	16
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	17
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	17
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	17
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	17
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	17
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	18
3	Kosten der Therapie	19
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3D, Abschnitt 3.2).....	19
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	19
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	19
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	19
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	21
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3D, Abschnitt 3.3).....	21
3.2.1	Behandlungsdauer	21
3.2.2	Verbrauch	21
3.2.3	Kosten.....	21
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	22
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	22
3.2.6	Versorgungsanteile	22
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	23
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	24
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	24
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	24
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3D, Abschnitt 3.4) ..	24
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	25
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	25
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	25

5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	25
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	26
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	26
6	Literatur	28
	Anhang A –Charakterisierung der Studie VIBRANT.....	31
	Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)	33

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Aflibercept – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	4
Tabelle 3: Aflibercept – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
Tabelle 4: Aflibercept – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	25
Tabelle 5: Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation	25
Tabelle 6: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	26
Tabelle 7: Charakterisierung der vom pU dargestellten Studie – RCT, direkter Vergleich: Aflibercept vs. GRID-Lasertherapie	31
Tabelle 8: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Aflibercept vs. GRID-Lasertherapie	32

Abbildungsverzeichnis**Seite**

Abbildung 1: Mittlere Veränderung (Standardfehler) der bestkorrigierten Sehschärfe von Studienbeginn bis Woche 52 (LOCF).....	15
---	----

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CRT	zentrale Netzhautdicke
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GOÄ	Gebührenordnung der Ärzte
GOP	Gebührenordnungsposition
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
logMAR	Logarithmus minimum angle of resolution
OCT	optische Kohärenztomografie
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SD-OCT	Spectral Domain optische Kohärenztomografie
VAV	Venenastverschluss
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Aflibercept gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 11.03.2015 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 pU 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 des pharmazeutischen Unternehmers	
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 11.03.2015 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts war die Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept im Vergleich zu Ranibizumab oder GRID-Lasertherapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenastverschlusses (VAV).

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA gefolgt, die er als Ranibizumab oder GRID-Lasertherapie festgelegt hat. Dies wich vom pU ab, der die GRID-Lasertherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie ablehnte und Ranibizumab als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie benannte.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. In die Bewertung sollten randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit einer Mindeststudiendauer von 6 Monaten eingeschlossen werden.

Ergebnisse

Es lagen keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung von Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Für den Vergleich von Aflibercept mit GRID-Lasertherapie gibt es zwar eine direktvergleichende RCT (VIBRANT), allerdings entsprach die Anwendung von Aflibercept in der Studie nicht der Zulassung.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept standen damit keine relevanten Daten zur Verfügung. Es gibt keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Aflibercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 2 stellt das Ergebnis des Zusatznutzens von Aflibercept im vorliegenden Anwendungsgebiet dar.

Tabelle 2: Aflibercept – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Behandlung von Erwachsenen mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen VAV	Ranibizumab oder GRID-Lasertherapie	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Der pU hat in seinem Dossier die GRID-Lasertherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie abgelehnt. Die vom pU alleinig als relevant bezeichnete zweckmäßige Vergleichstherapie ist fett markiert. VAV: Venenastverschluss		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept im Vergleich zu Ranibizumab oder GRID-Lasertherapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenastverschlusses (VAV).

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA gefolgt, die er als Ranibizumab oder GRID-Lasertherapie festgelegt hat. Dies weicht vom pU ab, der die GRID-Lasertherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie ablehnte und Ranibizumab als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie benannte.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. In die Bewertung sollten randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit einer Mindeststudiendauer von 6 Monaten eingeschlossen werden. Das wich von den Einschlusskriterien des pU ab, der keine Mindeststudiendauer angab.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Aflibercept (bis zum 24.02.2015 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Recherche zu Aflibercept (letzte Suche am 27.01.2015)
- Suche in Studienregistern zu Aflibercept (letzte Suche am 29.01.2015)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 27.01.2015)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 29.01.2015)

Es lagen keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung von Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Für den Vergleich von Aflibercept mit GRID-Lasertherapie lag zwar eine direktvergleichende RCT vor (VIBRANT [3]), allerdings entsprach die Anwendung von Aflibercept in der Studie nicht der Zulassung (für eine detaillierte Beschreibung siehe Abschnitt 2.7.2.3.2). Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der diese Studie auch bei zulassungsgemäßigem Einsatz von Aflibercept nicht in seine Nutzenbewertung eingeschlossen hätte, da er eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie benannte.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept lagen keine relevanten Daten vor. Es gibt keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Aflibercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Auch der pU leitet keinen Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber der von ihm festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Ranibizumab ab. Er begründet dieses Ergebnis mit dem Fehlen adäquater Studien für einen direkten oder indirekten Vergleich der Therapiealternativen.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Tabelle 3 stellt das Ergebnis des Zusatznutzens von Aflibercept im vorliegenden Anwendungsgebiet dar.

Tabelle 3: Aflibercept – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Behandlung von Erwachsenen mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen VAV	Ranibizumab oder GRID-Lasertherapie	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Der pU hat in seinem Dossier die GRID-Lasertherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie abgelehnt. Die vom pU allein als relevant bezeichnete zweckmäßige Vergleichstherapie ist fett markiert. VAV: Venenastverschluss		

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein, der ebenfalls keinen Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber der von ihm benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da keine Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

Der pU benennt Ranibizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie. Er lehnt die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie ab, die neben Ranibizumab auch die GRID-Lasertherapie umfasst.

Aus Sicht des pU könne die GRID-Lasertherapie nicht als gleichwertige Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet angesehen werden. Einzig Ranibizumab könne zweckmäßige Vergleichstherapie sein. Der pU beschrieb zunächst, dass für die Therapie der Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen VAV Ranibizumab und Dexamethason zugelassen seien bzw. die GRID-Lasertherapie im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) erbringbar sei. Da laut pU bislang keine Leitlinien für das vorliegende Anwendungsgebiet existieren, bezog er sich in seiner Argumentation auf Stellungnahmen von 3 Fachgesellschaften zur Therapie des Makulaödems beim retinalen Venenverschluss aus den Jahren 2010 und 2012 [4,5]. Darüber hinaus führte er Studien zu den folgenden Vergleichen an: Ranibizumab mit Dexamethason, Ranibizumab mit GRID-Lasertherapie, GRID-Lasertherapie mit keiner Behandlung.

Bezogen auf die GRID-Lasertherapie gab der pU an, dass die Fachgesellschaften sich deutlich von der GRID-Lasertherapie als Therapie erster Wahl distanzieren. Das war auf Basis der beiden oben genannten Stellungnahmen aus den Jahren 2010 und 2012 nicht nachvollziehbar. Zwar beschreiben sie die VEGF-Inhibitoren als „Mittel der ersten Wahl“. Gleichzeitig wird die GRID-Lasertherapie bei einem älteren VAV mit Makulaödem (3 bis 18 Monate) als empfehlenswert beschrieben [4]. Zu jüngeren Erkrankungsdauern äußert sich die Stellungnahme nicht. In der jüngeren Ausgabe der Stellungnahme aus dem Jahr 2012 beschreiben die Autoren, dass die GRID-Lasertherapie nicht zwingend, aber weiterhin möglich sei.

Mit den vom pU genannten Studien zum Vergleich von Ranibizumab vs. GRID-Lasertherapie [6-8] sowie GRID-Lasertherapie vs. keine Behandlung [9,10] wollte der pU zeigen, dass einerseits Ranibizumab der GRID-Lasertherapie überlegen ist bzw. dass diese nicht besser als keine Behandlung ist. Die vom pU vorgelegten Daten schienen nicht ausreichend, um die GRID-Lasertherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie abzulehnen. Hierfür lagen mehrere Gründe vor. Der pU bezog sich ausschließlich auf Einzelstudien, nicht aber auf systematische Übersichten und es blieb unklar, ob der pU eine systematische Recherche durchgeführt hatte. Damit blieb offen, ob die vom pU vorgelegten Daten für seine Argumentation vollständig waren. Darüber hinaus zitierte der pU auch eine Studie, für die er nicht mehr als ein Abstract vorlegte [6]. Für den Vergleich von GRID-Lasertherapie und keiner Behandlung legte der pU beispielsweise 2 Studien vor (Battaglia Parodi 1999a [9] und Battaglia Parodi 1999b [10],

vom pU als Battaglia et al. benannt), die für den Endpunkt der Sehschärfe zwar keine statistisch signifikanten Ergebnisse zeigten, aber deren Autoren ihre Ergebnisse selbst dahingehend diskutieren, dass ihre Studien zu wenige Patienten einschlossen, als dass abschließende Schlussfolgerungen daraus gezogen werden könnten. Der pU wies darauf hin, dass es nur eine Studie gebe, die bisher einen positiven Effekt der Laserbehandlung nachgewiesen habe und zitierte dabei die BVOS-Studie [11]. Um auf diese Arbeit zu verweisen, nannte der pU auch eine systematische Übersicht (McIntosh 2007 [12]), die Interventionen zur Verbesserung der Sehschärfe und Behandlung des Makulaödems infolge eines VAV untersuchte. Diese Arbeit nannte er jedoch nur, zog sie aber nicht weiter für seine Argumentation heran. McIntosh 2007 kamen zum Schluss, dass die GRID-Lasertherapie geeignet sei, um die obengenannte Indikation zu behandeln. McIntosh 2007 weisen darauf hin, dass die Ergebnisse der Studien Battaglia Parodi 1999a und 1999b nicht mit denen der BVOS-Studie verglichen werden könnten, da sie akute Erkrankungsstadien betrachteten und die BVOS-Studie Patienten mit chronischen Erkrankungsstadien (3 bis 18 Monate) eingeschlossen hätten. Da die Literaturrecherche von McIntosh 2007 den Zeitraum bis Anfang 2006 umfasste, kann diese Arbeit ebenfalls keinen Hinweis darauf geben, ob die vom pU vorlegten Daten vollständig sind.

Vor dem Hintergrund der Argumentation des pU war nicht nachvollziehbar, dass er eine Studie zum Vergleich von Aflibercept mit GRID-Lasertherapie, aber keine Daten zum Vergleich von Aflibercept mit Ranibizumab zur Verfügung hatte.

Insgesamt war die vom pU vorgelegte Argumentation zur Ablehnung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht ausreichend und das Vorgehen nicht nachvollziehbar. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA gefolgt.

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

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Die Fragestellung des pU bezog sich auf die von ihm als quantitativ und qualitativ bezeichnete Evidenz aus RCT für einen Zusatznutzen von Aflibercept im Anwendungsgebiet Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen VAV bei Erwachsenen gegenüber seiner zweckmäßigen Vergleichstherapie (Ranibizumab) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte. Dabei nannte er Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit. Er konkretisierte weiter, dass das Anwendungsgebiet bzw. die Zielpopulation dabei erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen VAV umfasse.

Der Fragestellung des pU und den daraus resultierenden Einschlusskriterien wurde weitgehend gefolgt. Die Abweichungen werden im Folgenden erläutert.

Fragestellung

Prinzipiell wurde der Fragestellung des pU gefolgt. Allerdings wird explizit darauf hingewiesen, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Dossierbewertung Ranibizumab oder GRID-Lasertherapie ist.

Einschlusskriterien

Population

Dem vom pU definierten Einschlusskriterium zur Population wurde zwar zugestimmt, allerdings definierte er als eines seiner Ausschlusskriterien eine Studienpopulation, die für einen indirekten Vergleich nicht geeignet sei. Es blieb unklar, was hierunter zu verstehen ist. Die Ähnlichkeitsprüfung von Studienpopulationen für einen adjustierten indirekten Vergleich ist Teil der Methodik zur Durchführung eines solchen Vergleichs und nicht Teil der Definition von Kriterien zur Informationsbeschaffung.

Intervention

Als Interventionen benannte der pU sowohl Aflibercept als auch Ranibizumab. Vermutlich deckte er damit neben den Einschlusskriterien für einen direkten Vergleich von Aflibercept mit Ranibizumab auch die Einschlusskriterien für Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich beider Wirkstoffe ab. Vor dem Hintergrund, dass für die vorliegende Dossierbewertung auch die GRID-Lasertherapie ein möglicher Komparator ist, müsste auch dieser hier benannt werden.

Der pU gab an, Studien einzuschließen, in denen Aflibercept und Ranibizumab in der zugelassenen Dosierung eingesetzt wurden, allerdings unter obligater Berücksichtigung der Zulassungsstudien. Dem Vorgehen wurde dahingehend gefolgt, dass die Zulassungsstudien grundsätzlich bezüglich ihrer Eignung für die Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung bewertet werden. Dies schließt auch die Prüfung der zulassungskonformen Anwendung der zu prüfenden Interventionen in den Studien ein.

Komparator

Der pU betrachtete ausschließlich Ranibizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie. Für die vorliegende Nutzenbewertung umfasste die zweckmäßige Vergleichstherapie aber auch die GRID-Lasertherapie. Der pU nannte zwar die GRID-Lasertherapie in seinen prädefinierten Einschlusskriterien, adressierte hier aber vermutlich den Brückenkompator für einen möglichen indirekten Vergleich von Aflibercept mit Ranibizumab. Der pU benannte in Modul 4D nicht explizit die Wahl des Brückenkompators, es ließ sich nur ableiten, dass der pU die GRID-Lasertherapie als Brückenkompator in Betracht zog (Abschnitt 4.3.1.1.2).

Endpunkte

Unter dem Einschlusskriterium Endpunkte nannte der pU solche, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Da für die Nutzenbewertung keine relevanten Daten vorlagen (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2), entfiel die Kommentierung.

Studiendauer

Der pU nahm keine Einschränkungen der Studiendauer vor. Eine Begründung für die fehlende Einschränkung nannte er nicht. Da es sich bei der Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines VAV um eine nicht lebensbedrohliche chronische Erkrankung mit entsprechender Langzeitbehandlung handelt, wurde für die Nutzenbewertung in Anlehnung an eine entsprechende Leitlinie eine Mindeststudiendauer von 6 Monaten für sinnvoll erachtet [13].

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 4D (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine relevanten Daten vorlagen, wurde keine Bewertung der Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse vorgenommen.

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 4D (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1 Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**Studienliste des pU**

Aus den vom pU vorgelegten Unterlagen ergab sich kein Hinweis darauf, dass die Studienliste unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

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

Der pU hat in der Strategie im EU Clinical Trials Register eine sehr umfangreiche Suchsyntax dargestellt, die in dieser Form nicht von den Suchfunktionalitäten des Studienregisters unterstützt werden. Während der pU mit seiner Suchsyntax keine Treffer erzielte, könnten durch eine Anpassung der Suchsyntax 4 Treffer erzielt werden.

Zusammenfassung

Die bibliografische Recherche des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Die Suche in Studienregistern des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist dagegen nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde verzichtet, da keine relevante Studie vorlag.

Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Der pU hat für das zu bewertende Arzneimittel gemeinsame Recherchen für den direkten und indirekten Vergleich auf Basis von RCTs durchgeführt. Die Überprüfung ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs enthalten. Die nachfolgenden Kommentare beziehen sich auf die Informationsbeschaffung für Studien mit der vom pU definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Studienliste des pU

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCTs hat der pU eine separate bibliografische Recherche zu Ranibizumab durchgeführt.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCTs hat der pU eine separate Suche in Studienregistern zu Ranibizumab durchgeführt.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum indirekten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse für die zweckmäßige Vergleichstherapie des pU sicherzustellen.

Auf eine weitere Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde verzichtet, da der pU keinen indirekten Vergleich von Aflibercept mit Ranibizumab vorlegte.

2.7.2.3.2 Studienpool

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

Der pU identifizierte keine Studie für den direkten Vergleich von Aflibercept mit der von ihm festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Ranibizumab. Über seine Suche für einen indirekten Vergleich identifizierte der pU eine RCT (VIBRANT) mit dem Vergleich von Aflibercept mit GRID-Lasertherapie. Der pU schloss diese RCT zwar nicht in seine Nutzenbewertung ein, dennoch stellte er die Ergebnisse in Modul 4D seines Dossiers dar. Aus Abschnitt 4.4.2, Modul 4D des Dossiers, geht hervor, dass er die Ergebnisse der Studie VIBRANT aufnahm, um das „Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils“ von Aflibercept darzustellen, aber nicht um eine Nutzenbewertung durchzuführen. Diese RCT enthält nicht die vom pU definierte zweckmäßige Vergleichstherapie als Komparator. Zusätzlich war aus Sicht des pU auch das Anwendungsschema von Aflibercept in der Studie nicht gemäß der Zulassung. Er führte diesen Punkt nicht weiter aus, es bleibt deshalb unklar, welche Aspekte der Studienbehandlung der pU als nicht zulassungskonform ansieht.

Da für die vorliegende Nutzenbewertung abweichend vom pU die GRID-Lasertherapie auch Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie war (siehe Abschnitt 2.7.1), wurde die Studie VIBRANT als potenziell relevant betrachtet.

Studie VIBRANT

Bei der Studie VIBRANT handelt es sich um die Zulassungsstudie von Aflibercept für das vorliegende Anwendungsgebiet. Eingeschlossen wurden Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines VAV oder eines hemisphärischen VAV (der Anteil von Patienten mit einem hemisphärischen VAV betrug weniger als 5 % in der Studie). Die Studien- und Interventionscharakteristika sind in Anhang A dargestellt. In der Studie VIBRANT wurden 91 Patienten zu Aflibercept und 92

Patienten zu GRID-Lasertherapie randomisiert. Die Studie dauerte insgesamt 52 Wochen, die primäre Analyse war nach 24 Wochen geplant. Patienten im Interventionsarm erhielten in den ersten 24 Wochen alle 4 Wochen 2 mg Aflibercept intravitreal injiziert. Patienten im Kontrollarm erhielten zu Studienbeginn eine Behandlung mit GRID-Lasertherapie. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten alle Patienten des Interventionsarms zu Studienbeginn eine Scheinlaserbehandlung, alle Patienten des Kontrollarms erhielten monatliche Scheininjektionen. In der Studie waren sogenannte Rescue-Behandlungen (in der vorliegenden Bewertung als Zusatzbehandlung bezeichnet) möglich. Die dafür definierten Kriterien, orientierten sich am funktionellen und morphologischen Befund (z. B. Verlust der Sehschärfe, Netzhautdicke, persistierendes Ödem [siehe Tabelle 8]). Für Patienten im Interventionsarm bestanden die Zusatzbehandlungen in den ersten 24 Wochen der Studie (ab Woche 12) aus Scheinlaserbehandlungen, erst im 2. Teil der Studie war für sie eine aktive Laserbehandlung möglich. Im Kontrollarm bestanden die Zusatzbehandlungen in den ersten 24 Wochen (ab Woche 12) aus aktiven Laserbehandlungen und im 2. Teil der Studie konnten die Patienten Aflibercept erhalten. Über diese Zusatzbehandlungen hinaus konnten alle Patienten der Studie jederzeit bei klinisch relevanter okularer Neovaskularisation eine Scatter-Laserkoagulation erhalten.

Zulassung von Aflibercept

Gemäß Fachinformation von Aflibercept [14] soll die Behandlung im vorliegenden Anwendungsgebiet nach der Initialinjektion monatlich fortgesetzt werden und zwar so lange bis der sogenannte maximale Visus erreicht ist und/oder keine Anzeichen von Krankheitsaktivität mehr zu erkennen sind. Die Behandlung soll hingegen beendet werden, „wenn der funktionelle und morphologische Befund darauf hinweisen, dass der Patient nicht von einer weiteren Behandlung profitiert“ (nachfolgend als „fehlendes Therapieansprechen“ bezeichnet). Die Fachinformation besagt zudem, dass das Behandlungsintervall unter Aufrechterhaltung des funktionellen und/oder morphologischen Befunds schrittweise verlängert werden kann („Treat-and-Extent-Schema“). Verschlechtert sich der funktionelle und/oder morphologische Befund, ist das Behandlungsintervall entsprechend zu kürzen.

Abweichungen von der zulassungsgemäßen Anwendung von Aflibercept in der Studie VIBRANT

In der Studie VIBRANT wurde das Anwendungsschema von Aflibercept unabhängig von funktionellem und morphologischem Befund für alle Patienten festgelegt, erst im monatlichen Behandlungsintervall und nach 24 Wochen im 2-monatlichen Behandlungsintervall.

In der Studie wurden folgende Kriterien definiert, wann eine Zusatzbehandlung von Patienten durchzuführen wäre (siehe auch Tabelle 8):

- 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 persistierender zystischer Veränderungen der Netzhaut oder subretinale Flüssigkeit in der OCT oder persistierendes diffuses Ödem im zentralen Subfeld in der OCT
- 3) durch einen retinalen VAV bedingter Verlust von ≥ 5 Early-Treatment-Diabetic-Retinopathy-Study(ETDRS)-Buchstaben im Vergleich zur besten vorhergehenden Messung, in Verbindung mit jeglicher Zunahme der zentralen Netzhautdicke im zentralen Subfeld nach OCT

Diese Kriterien wurden für die vorliegende Nutzenbewertung als angemessen angesehen, um die Anforderungen der Fachinformation zur Beendigung der Therapie wegen fehlendem Therapieansprechen mit Aflibercept abzubilden. So können die Kriterien 1) und 2) der Morphologie und das Kriterium 3) der Funktion zugeordnet werden.

Aus den Studienunterlagen ging hervor, dass in den ersten 24 Wochen im Interventionsarm 115 Scheinlaserbehandlungen durchgeführt wurden. Da alle Patienten des Interventionsarms (N = 91) bereits zu Studienbeginn jeweils eine solche Scheinlaserbehandlung erhalten hatten (siehe oben, Aufrechterhaltung der Verblindung), wurde davon ausgegangen, dass die weiteren 24 Scheinbehandlungen im Zeitraum zwischen Randomisierung und 24 Wochen als Zusatzbehandlung gemäß der oben genannten Kriterien durchgeführt wurden. Dies würde bedeuten, dass Patienten mit einer Zusatzbehandlung mindestens eines der 3 oben genannten Kriterien erfüllten und für diese Patienten gemäß Zulassung die Behandlung mit Aflibercept aufgrund fehlenden Therapieansprechens hätte beendet werden müssen. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass Aflibercept nach einer solchen Zusatzbehandlung aber nicht abgesetzt wurde. Die Unterlagen zeigen ebenfalls, dass die Anzahl Zusatzbehandlungen mit Scheinlaserbehandlung der Anzahl Patienten mit Zusatzbehandlung entspricht. Somit wurde aus den vorliegenden Angaben abgeleitet, dass 24 von 91 Patienten mindestens ein Zusatzbehandlungskriterium der Studie erfüllten, was einem Anteil von ≥ 20 % entspricht. Bei diesen Patienten hätte laut Zulassung aufgrund fehlenden Therapieansprechens die Behandlung mit Aflibercept abgesetzt werden müssen.

Ob die Patienten, die gemäß Zulassung Aflibercept nicht wegen fehlendem Therapieansprechen absetzten mussten, jedoch zurecht weiterbehandelt wurden, d. h. den in der Fachinformation sogenannten maximalen Visus noch nicht erreicht hatten oder noch Krankheitsaktivität aufwiesen, konnte abschließend nicht beurteilt werden. Es lagen keine Informationen zu entsprechenden Befunden vor. Allerdings zeigte sich, dass zumindest die durchschnittliche Sehschärfe im Interventionsarm in den ersten 24 Wochen kontinuierlich anstieg, was danach nicht mehr so offensichtlich war (siehe Abbildung 1).

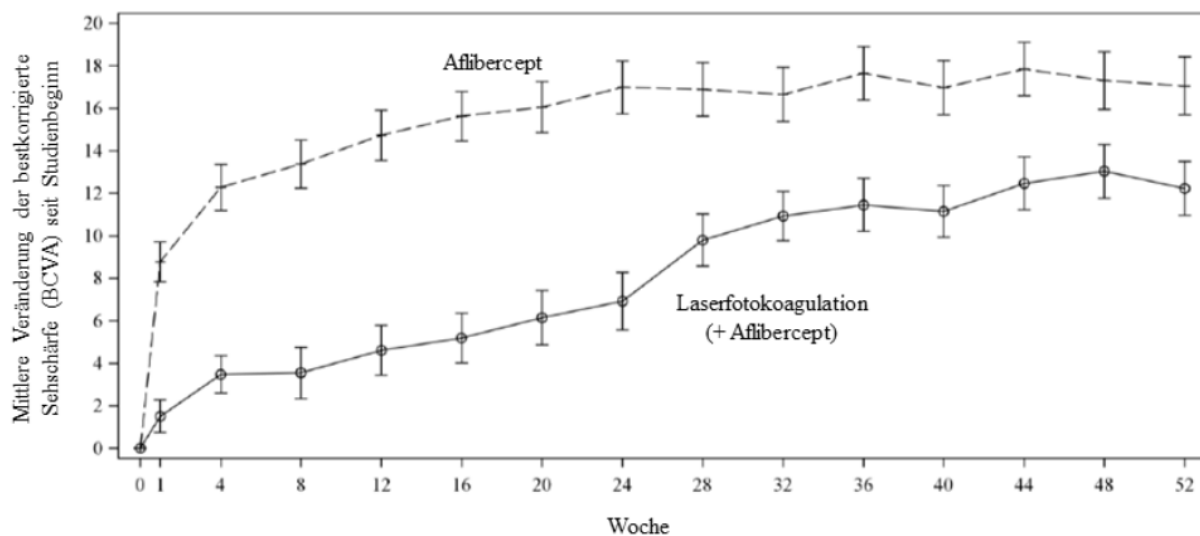


Abbildung 1: Mittlere Veränderung (Standardfehler) der bestkorrigierten Sehschärfe von Studienbeginn bis Woche 52 (LOCF) [Abbildung adaptiert gemäß Studienunterlagen]

Allen Patienten der Interventionsgruppe wurde ab Woche 24 Aflibercept im Abstand von 2 Monaten verabreicht. Es lagen keine Daten vor, aus denen hervorging, dass dies Folge des patientenindividuellen Treat-and-Extent-Schemas war. Daher wurden die Kriterien der Zulassung von Aflibercept für die Verlängerung des Behandlungsintervalls im 2. Teil der Studie VIBRANT als nicht erfüllt angesehen.

Zusammenfassung

Die Studie VIBRANT wurde nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen, weil das Anwendungsschema von Aflibercept als nicht zulassungskonform eingeschätzt wurde. Insbesondere beruhte diese Einschätzung darauf, dass bereits in den ersten 24 Wochen der Studie zu viele Patienten mit Aflibercept weiterbehandelt wurden, deren Behandlung gemäß Zulassung hätte abgesetzt werden müssen und darauf, dass in der 2. Studienhälfte das Behandlungsintervall für alle Patienten verlängert wurde, ohne dass dies patientenindividuell entschieden wurde.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Aflibercept herangezogen.

Der pU beschrieb in den Abschnitten 4.2.2 und 4.2.3 des Moduls 4D die Einschlusskriterien von Studien für einen indirekten Vergleich von Aflibercept mit Ranibizumab sowie die Suche nach solchen Studien. Dann aber nahm der pU in Abschnitt 4.2.5.6, Modul 4D des Dossiers das Ergebnis seiner Informationsbeschaffung sowie das Ergebnis seiner Prüfung der Ähnlichkeitsannahme der Studien vorweg. Er verzichtete auf die Beschreibung einer Methodik zur Durchführung von indirekten Vergleichen von Aflibercept mit seiner zweckmäßigen Vergleichstherapie (Ranibizumab), weil er keine Studien zur Durchführung eines solchen Vergleichs identifiziert habe. Bei der Beschreibung des Ergebnisses seiner Informationsbeschaffung (Abschnitt 4.3.1.1.1, Modul 4D) beschrieb der pU dann die fehlende Ähnlichkeit der von ihm identifizierten Studien.

Das Vorgehen des pU ist nicht adäquat, denn wird die Durchführung von indirekten Vergleichen geplant, ist auch die entsprechende Methodik zu beschreiben sowie die Überprüfung der Annahmen für einen indirekten Vergleich im Ergebnisteil systematisch darzustellen.

Da keine relevante Aflibercept-Studie vorlag und bereits deshalb ein adjustierter indirekter Vergleich nicht möglich gewesen wäre, entfiel die Kommentierung der Ausführungen des pU zu den Ranibizumab-Studien.

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 4D (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU führte aus, dass keine direkt vergleichenden RCTs für den Vergleich von Aflibercept mit Ranibizumab vorlagen und auch keine Studien für einen indirekten Vergleich identifiziert werden konnten. Zum Nachweis des Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils von Aflibercept habe er die wichtigsten Ergebnisse aus der Zulassungsstudie VIBRANT zum Vergleich von Aflibercept mit GRID-Lasertherapie dargestellt. Da zum Zeitpunkt der Studienplanung von VIBRANT Ranibizumab noch nicht für die Behandlung der VAV zugelassen gewesen sei, sei für VIBRANT die GRID-Lasertherapie als Komparator gewählt worden. Im Anschluss stellt

der pU dann die Ergebnisse der Studie VIBRANT dar. Das Verzerrungspotenzial schätzte er zum Zeitpunkt von 24 Wochen für alle Endpunkte als niedrig ein, für den Zeitpunkt nach 52 Wochen als hoch, da hier 73 % der Patienten eine zusätzliche Therapie mit Aflibercept erhalten hätten.

Da die Studie VIBRANT nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wurde (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2), wurden die Ausführungen vom pU nicht weiter kommentiert.

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

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

Der pU führte aus, dass der Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber Ranibizumab nicht belegt werden könne, da weder direkte Vergleichsstudien noch Studien zur Durchführung von indirekten Vergleichen vorgelegen hätten. Es folgte dann seine Ergebnisinterpretation der Studie VIBRANT. Zuvor wies der pU noch darauf hin, dass das in der Zulassungsstudie VIBRANT für Aflibercept angewendete Anwendungsschema von der Zulassung abweiche.

Da für die Nutzenbewertung keine relevanten Daten vorlagen, wurden die Ausführungen des pU nicht kommentiert.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Aflibercept eingesetzt.

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 weiteren 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 gab an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Eine Kommentierung der Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte entfiel, da für die Nutzenbewertung keine relevanten Daten vorlagen (siehe Abschnitte 2.7.1 und 2.7.2.3.2).

3 Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung Makulaödem infolge eines retinalen VAV stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation: Aflibercept kann nach der Erweiterung des Anwendungsgebiets auch bei Erwachsenen zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen VAV eingesetzt werden [14].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der therapeutische Bedarf liegt laut Angabe des pU in einer hohen, insbesondere lang anhaltende Wirksamkeit und einer nebenwirkungsarmen Anwendung von Aflibercept bei der Behandlung der Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines VAV.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU gibt die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation als Spanne an. Als untere Grenze der Spanne wird die Inzidenz, als obere Grenze die Prävalenz herangezogen. Der pU begründet sein Vorgehen zur Bestimmung der Untergrenze damit, dass die Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen VAV ein zunächst akutes Krankheitsgeschehen darstellt. Dass es auch Patienten gibt, bei denen sich ein chronischer Erkrankungsverlauf einstellt, berücksichtigt er in der oberen Grenze der Spanne.

Die jährliche Inzidenz eines VAV mit visusbeeinträchtigendem Makulaödem schätzt der pU mithilfe der Inzidenzrate aus einer kanadischen Studie [15]. Demnach tritt bei 0,56 pro 1000 Personen bei den über 40-Jährigen pro Jahr eine Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines VAV auf. Die Inzidenzrate wendet der pU auf die über 40-jährige Bevölkerung Deutschlands im Jahr 2015 an, die sich aus den Vorausberechnungen des statistischen Bundesamts ergibt [16]. Der pU berechnet, dass jährlich ca. 26 545 Personen in Deutschland neu an einem VAV mit visusbeeinträchtigendem Makulaödem erkranken.

Zur Berechnung der Prävalenz im Jahr 2015 stützt sich der pU auf eine Arbeit von Ponto et al. (2015) [17]. Diese berichtet Prävalenzraten aus einer großen deutschen populationsbasierten Kohortenstudie (Gutenberg-Health-Studie). In dieser Studie wurden neben altersgruppen- und geschlechtsspezifischen Prävalenzraten zu VAV auch Angaben zum Anteil der Patienten mit Visusbeeinträchtigung erhoben [17]. Zur Berechnung der Prävalenz in Deutschland geht der pU schrittweise vor:

- 1) Im ersten Schritt ermittelt der pU die Anzahl von Patienten mit VAV in Deutschland. Dazu multipliziert er die altersgruppen- und geschlechtsspezifischen Prävalenzraten aus Ponto et al. (2015) [17] mit den entsprechenden Bevölkerungszahlen für 2015 aus der Bevölkerungsvorausberechnung des statistischen Bundesamtes [16] für 5 Altersgruppen ab 35 Jahren. Schließlich addiert er die berechneten absoluten Zahlen, sodass sich eine Gesamtprävalenz von 201 596 Personen ergibt, die im Jahr 2015 in Deutschland an einem VAV leiden.
- 2) Auf Grundlage dieser Prävalenz ermittelt der pU im zweiten Schritt die Prävalenz des VAV mit Visusbeeinträchtigung. Unter der Annahme, dass eine Visusbeeinträchtigung ab einem logMAR $\geq 0,3$ [18] vorliegt, leitet der pU aus Ponto et al. (2015) [17] einen Anteil von 34,1 % VAV-Patienten mit Visusbeeinträchtigung ab. Aus dieser Schätzung errechnet er 68 744 Personen mit einem VAV mit Visusbeeinträchtigung in Deutschland für das Jahr 2015.

Unter der Annahme, dass 87 % der Patienten in der GKV versichert sind, berechnet der pU die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation. Er gibt eine Spanne von ca. 23 094 (Basis Inzidenz) bis 59 807 (Basis Prävalenz) GKV-Patienten für das Jahr 2015 an, die unter einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen VAV leiden und für die Behandlung mit Aflibercept infrage kommen.

Bewertung des Vorgehens des pU

Es ist nicht nachvollziehbar, dass der pU zur Bezifferung der unteren Grenze der Spanne der GKV-Zielpopulation die Inzidenz heranzieht. Grundsätzlich kommen für die Behandlung mit Aflibercept neben neuerkrankten Patienten mit akutem und chronischem Verlauf auch Patienten infrage, bei denen die Visusbeeinträchtigung bereits über einen längeren Zeitraum besteht. Die untere Grenze der vom pU angegebenen Spanne stellt daher eine Unterschätzung dar.

Die Angaben des pU zur Berechnung der GKV-Zielpopulation auf Grundlage der Prävalenz (obere Grenze der Spanne) sind nachvollziehbar. Aufgrund der Aktualität der Gutenberg-Health-Studie, der Abbildung der Situation in Deutschland und der Detailtiefe der Angaben (Alters- und Geschlechtsgruppen, Sehfähigkeit der Patienten) ist es nachvollziehbar, dass der pU seine Berechnung auf die Arbeit von Ponto et al. (2015) stützt [17]. Die Prävalenz von 68 744 Patienten mit VAV und Visusbeeinträchtigung in Deutschland liegt unter den Angaben anderer europäischer Publikationen, wo die Prävalenzrate für VAV auf 1,48 bis 1,6 pro 1000 geschätzt wird (Rotterdam- und EUREYE-Studie) [19-21]. Dies ist jedoch plausibel, da sich die Angaben in diesen Studien auf alle Patienten mit VAV beziehen und nur ein Teil der Patienten mit VAV eine Visusbeeinträchtigung bzw. ein Makulaödem entwickeln [17-22].

Die Angaben zur Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation (obere Grenze) sind aus verschiedenen Gründen mit Unsicherheit verbunden. Beispielsweise wird die Berechnung der Prävalenzrate in Ponto et al. (2015) nicht vollständig beschrieben. So fehlen Angaben zur

Beschreibung der Datenerhebung (Zeitpunkt- bzw. Periodenbezug) und zur Repräsentativität der Daten für Deutschland (Bevölkerungsstichprobe aus der Gutenberg-Health-Studie bildet das Spektrum einer deutschen Universitätsklinik ab) [23]. Unsicherheit entsteht auch dadurch, dass der pU die Prävalenz für Patienten mit VAV und Visusbeeinträchtigung berechnet. Zugelassen ist Aflibercept aber zur Behandlung der Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines VAV, wobei ein Makulaödem jedoch die häufigste Ursache für die Visusverschlechterung nach VAV darstellt [22].

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU vermutet, dass die absolute Zahl der Neuerkrankungen aufgrund der demografischen Entwicklung in den kommenden Jahren leicht zunimmt. Diese Annahme ist nachvollziehbar und plausibel, da VAV eine altersassoziierte Erkrankung ist.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

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

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

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie sowohl Ranibizumab als auch die GRID-Lasertherapie festgelegt.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [14,24].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Aflibercept und Ranibizumab sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [14,24].

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Aflibercept und Ranibizumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.03.2015 wieder. Die Kosten der GRID-Lasertherapie beziffert der pU korrekt mit dem entsprechenden Eurowert des einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) 1/2015 (GOP 31342).

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die vom pU für Aflibercept und Ranibizumab angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind im Wesentlichen nachvollziehbar und in ihrer Größenordnung plausibel.

Der pU setzt für postoperative Kontrollen bei Aflibercept und Ranibizumab die EBM-Ziffern 06334/06335 (10,27 € je Untersuchung) an. Diese Ziffern unterliegen verschiedenen Abrechnungseinschränkungen. So sind sie im Zeitraum von 6 Wochen nach intravitrealer Medikamenteneingabe in das Auge nicht abrechnungsfähig. Für postoperative Kontrollen sollten stattdessen die EBM-Ziffern 31716 oder 31717 angesetzt werden, die direkt nach der Medikamenteneingabe abgerechnet werden können. Diese gehen mit etwas höheren Kosten einher (22,50 € bzw. 16,32 € je Untersuchung).

Die Fachinformationen von Aflibercept und Ranibizumab sehen Kontrollen der funktionellen und / oder morphologischen Befunde vor, welche vom pU nicht beziffert wurden. Die Häufigkeit dieser Kontrolluntersuchung ist patientenindividuell unterschiedlich. Sie sind zum Teil durch die Grundpauschale abgedeckt. Zur Abrechnung der Spectral Domain Optische Kohärenztomografie (SD-OCT) fehlt gegenwärtig eine entsprechende EBM-Ziffer. In Anlehnung an die Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ-Position 423) können die Kosten auf rund 44 € je Untersuchung beziffert werden.

Die Kosten für die GRID-Lasertherapie stellt der pU korrekt dar.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU gibt als Jahrestherapiekosten für die Aflibercept-Behandlung im ersten Behandlungsjahr eine Spanne von 3648,24 € bis 14 592,96 € (für 3 bis 12 Behandlungen) und in den Folgejahren eine Spanne von 0,00 € bis 14 592,96 € (für 0 bis 12 Behandlungen) an. Für Ranibizumab gibt er für das erste Behandlungsjahr 4105,02 € bis 16 420,08 € (für 3 bis 12 Behandlungen) und eine Spanne von 0,00 € bis 16 420,08 € (für 0 bis 12 Behandlungen) für die Folgejahre an.

Für die GRID-Lasertherapie gibt er im ersten Behandlungsjahr eine Spanne von 272,21 € bis 1088,84 € (für 1 bis 4 Behandlungen) und in den Folgejahren eine Spanne von 0,00 € bis 1088,84 € (für 0 bis 4 Behandlungen) an.

Die Jahrestherapiekosten von Aflibercept und Ranibizumab wurden durch die Unschärfe in der Ermittlung der zusätzlichen GKV-Kosten leicht unterschätzt, sind aber in der Größenordnung plausibel. Die Jahrestherapiekosten für die GRID-Lasertherapie sind plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass Aflibercept Versorgungsanteile von Ranibizumab übernimmt, ohne diese Anteile konkret zu beziffern. Er geht aber nicht von einer Marktausweitung aus.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die auf Grundlage der jährlichen Inzidenz berechnete untere Spanne stellt eine Unterschätzung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation dar. Patienten, bei denen die Visusbeeinträchtigung bereits über einen längeren Zeitraum besteht, bleiben in dieser Betrachtung unberücksichtigt, obwohl sie der Zielpopulation zuzuordnen sind.

Das Vorgehen zur Berechnung der oberen Grenze der Spanne auf Grundlage der Prävalenz ist nachvollziehbar, und die Ergebnisse sind der Größenordnung plausibel. Jedoch ist aufgrund fehlender Angaben zur methodischen Vorgehensweise bei der Berechnung der Prävalenz (Datenerhebung, Repräsentativität) die Abschätzung der Größe der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet.

Die vom pU dargestellten Jahrestherapiekosten für Aflibercept und Ranibizumab liegen in einer plausiblen Größenordnung. Die Jahrestherapiekosten für die GRID-Lasertherapie sind plausibel.

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 Modul 2, Abschnitt 2.1.2 des Dossiers macht der pU Angaben zum Wirkmechanismus von Aflibercept und anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln, auch in Abgrenzung zueinander. Diese Beschreibung ist zwar ausreichend, allerdings führt der pU am Ende des Abschnitts 2.1.2 des Dossiers aus, dass die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft praktisch von der GRID-Lasertherapie abrate und geht kurz auf den aus seiner Sicht aktuellen Stellenwert der GRID-Lasertherapie im Vergleich zu Ranibizumab ein. Für eine diesbezügliche entsprechende Einschätzung in der vorliegenden Dossierbewertung siehe Abschnitt 2.7.1.

Zugelassene Anwendungsgebiete

In Modul 2, Abschnitt 2.2 des Dossiers stellt der pU den in Deutschland gültigen Zulassungsstatus hinreichend dar.

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

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

Abschnitt 3.4 des Dossiers soll Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung benennen, die sich aus diversen Quellen (z. B. der Fach- oder Gebrauchsinformation, dem Risk-Management-Plan) ergeben. Die Angaben des pU sind im Abgleich mit den Inhalten dieser Quellen weitgehend umfassend. In Abschnitt 3.4.1 fehlten allerdings die nachfolgenden Angaben, die sich aus der Fachinformation von Aflibercept ergeben: Aflibercept soll nicht injiziert werden, wenn der Augeninnendruck bei ≥ 30 mmHg liegt, bei Patienten mit Anzeichen eines irreversiblen, ischämischen Visusverlusts ist die Behandlung mit Aflibercept nicht empfohlen, Aflibercept ist während der Stillzeit nicht empfohlen und nach Injektion von Aflibercept kann es möglicherweise einen vorübergehenden, geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen geben.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Aflibercept wird im neuen Anwendungsgebiet bei Erwachsenen zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen VAV angewendet [14].

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Es lagen keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Tabelle 4 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 4: Aflibercept – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Behandlung von Erwachsenen mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen VAV	Ranibizumab oder GRID-Lasertherapie	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Der pU hat in seinem Dossier die GRID-Lasertherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie abgelehnt. Die vom pU alleinig als relevant bezeichnete zweckmäßige Vergleichstherapie ist fett markiert. VAV: Venenastverschluss		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 5: Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar
Aflibercept	Erwachsene Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen VAV	23 094–59 807	Die untere Grenze der angegebenen Spanne zur Schätzung der Größe der GKV-Zielpopulation stellt eine Unterschätzung dar, da vorbehandelte Patienten mit einem chronischen Krankheitsverlauf unberücksichtigt bleiben. Die Schätzung der oberen Grenze der Spanne ist nachvollziehbar und plausibel, allerdings mit Unsicherheit behaftet.
a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VAV: Venenastverschluss			

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 6: 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 Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^a	Kommentar
Aflibercept	Erwachsene Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen VAV	erstes Behandlungsjahr: 3648,24–14 592,96 (3 bis 12 Behandlungen) Folgejahre: 0,00–14 592,96 (0 bis 12 Behandlungen)	Die vom pU dargestellten Jahrestherapiekosten liegen in einer plausiblen Größenordnung.
Ranibizumab	Erwachsene Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen VAV	erstes Behandlungsjahr: 4105,02–16 420,08 (3 bis 12 Behandlungen) Folgejahre: 0,00–16 420,08 (0 bis 12 Behandlungen)	Die vom pU dargestellten Jahrestherapiekosten liegen in einer plausiblen Größenordnung.
GRID-Lasertherapie	Erwachsene Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen VAV	erstes Behandlungsjahr: 272,21–1088,84 (1 bis 4 Behandlungen) Folgejahre: 0,00–1088,84 (0 bis 4 Behandlungen)	Die vom pU dargestellten Jahrestherapiekosten sind plausibel.
a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VAV: Venenastverschluss			

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 Handdesinfektion, sterile Handschuhe, ein steriles Abdecktuch und ein steriler Lidsperrerr werden empfohlen.“

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 2mg. Die überschüssige Menge ist vor der Injektion zu verwerfen. Injektion des gesamten Volumens könnte in einer Überdosierung resultieren.

Es wurde keine Studie 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, Verfärbung oder jegliche Veränderung 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 02/2015).

Unmittelbar nach der intravitrealen Injektion sollten Patienten auf den 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.

Neben der Kennzeichnung in der Fach- und Gebrauchsinformation als routinemäßige Maßnahme zur Risikominimierung wird für einige bedeutende Risiken (identifiziert: Erblindung Endophthalmitis, vorübergehender Anstieg des Augeninnendrucks, Einrisse des retinalen Pigmentepithels, Netzhauteinrisse, Netzhautablösung, Katarakt, traumatische Katarakt, Glaskörperblutung, Glaskörperabhebung) als zusätzliche Maßnahme ein Schulungsprogramm für Ärzte und Patienten durchgeführt.“

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) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 16.04.2015 [Zugriff: 29.04.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.
3. Campochiaro PA, Clark WL, Boyer DS, Heier JS, Brown DM, Vitti R et al. Intravitreal aflibercept for macular edema following branch retinal vein occlusion: the 24-week results of the VIBRANT study. *Ophthalmology* 2015; 122(3): 538-544.
4. Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands zur Therapie des Makulaödems beim retinalen Venenverschluss. *Ophthalmologie* 2010; 107(6): 583-595.
5. Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zur Therapie des Makulaödems beim retinalen Venenverschluss: therapeutische Strategien. *Ophthalmologie* 2012; 109(8): 818-831.
6. Larsen M, Boscia F, Gerding H, Mones J, Pearce I, Priglinger S et al. Individually dosed ranibizumab, alone or combined with laser, versus laser alone in branch retinal vein occlusion patients with visual impairment due to macular edema: 6 month results of the BRIGHTER study [online]. In: 14th EURETINA Congress; 11-14.09.2014; London, Grossbritannien. 2014 [Zugriff: 12.05.2015]. URL: <http://www.euretina.org/london2014/programme/free-papers-details.asp?id=3332&day=0>.
7. Pielen A, Mirshahi A, Feltgen N, Lorenz K, Korb C, Junker B et al. Ranibizumab for branch retinal vein occlusion associated macular edema study (RABAMES): six-month results of a prospective randomized clinical trial. *Acta Ophthalmol* 2014; 93(1): e29-e37.
8. Tan MH, McAllister IL, Gillies ME, Verma N, Banerjee G, Smithies LA et al. Randomized controlled trial of intravitreal ranibizumab versus standard grid laser for macular edema following branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2014; 157: 237-247.
9. Battaglia Parodi M, Saviano S, Bergamini L, Ravalico G. Grid laser treatment of macular edema in macular branch retinal vein occlusion. *Doc Ophthalmol* 1999; 97(3-4): 427-431.
10. Battaglia Parodi M, Saviano S, Ravalico G. Grid laser treatment in macular branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999; 237(12): 1024-1027.
11. Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1984; 98(3): 271-282.

12. McIntosh RL, Mohamed Q, Saw SM, Wong TY. Interventions for branch retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology* 2007; 114(5): 835-854.
13. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: the extent of population exposure to assess clinical safety for drugs intended for long-term treatment of non-life-threatening conditions; E1; current step 4 version [online]. 27.10.1994 [Zugriff: 19.04.2015]. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E1/Step4/E1_Guideline.pdf.
14. Bayer. Eylea 40 mg/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche: Fachinformation [online]. 02.2015 [Zugriff: 08.04.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
15. Petrella RJ, Blouin J, Davies B, Barbeau M. Incidence and characteristics of patients with visual impairment due to macular edema secondary to retinal vein occlusion in a representative Canadian cohort. *J Ophthalmol* 2012; 2012: 723169.
16. Statistisches Bundesamt. Datenbankabfrage: Tabellen Code 12421-0002; vorausberechneter Bevölkerungsstand; Deutschland; Stichtag 31.12.2015, mittlere Bevölkerung, Untergrenze (Variante 1-W1); beide Geschlechter; Altersjahre 30-100 Jahre und mehr [online]. In: Genesis-Online. 31.12.2008 [Zugriff: 18.03.2015]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>.
17. Ponto KA, Elbaz H, Peto T, Laubert-Reh D, Binder H, Wild PS et al. Prevalence and risk factors of retinal vein occlusion: the Gutenberg Health Study. *J Thromb Haemost* 20.04.2015 [Epub ahead of print].
18. International Council of Ophthalmology. Visual standards: aspects and ranges of vision loss with emphasis on population surveys [online]. 20.04.2002 [Zugriff: 11.05.2002]. URL: <http://www.icoph.org/downloads/visualstandardsreport.pdf>.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Kanski JJ. *Klinische Ophthalmologie: Lehrbuch und Atlas*. Jena: Urban & Fischer; 2008.
23. Mirshahi A, Ponto KA, Höhn R, Wild PS, Pfeiffer N. Ophthalmologische Aspekte der Gutenberg Gesundheitsstudie: eine interdisziplinäre prospektive populationsbasierte Kohortenstudie. *Ophthalmologie* 2013; 110(3): 210-217.

24. Novartis Pharma. Lucentis 10 mg/ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. 09.2014 [Zugriff: 08.04.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

Anhang A–Charakterisierung der Studie VIBRANT

Tabelle 7: Charakterisierung der vom pU dargestellten Studie – RCT, direkter Vergleich: Aflibercept vs. GRID-Lasertherapie

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
VIBRANT	RCT, aktivkontrolliert doppelblind	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit einer Visusbeeinträchtigung (BCVA des Studienauges 73 bis 24 Buchstaben gemäß ETDRS-Tafel) aufgrund eines Makulaödems mit Beteiligung des Makulazentrums aufgrund eines VAV oder eines hemisphärischen VAV	Aflibercept (N = 91) GRID-Lasertherapie (N = 92)	Screening: Tag –21 bis Tag –1 Behandlungsphase: 52 Wochen Datenschnitt für die primäre Auswertung: 24 Wochen	63 Studienzentren in Nordamerika und Japan 04/2012 – 03/2014	primär: Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben nach 24 Wochen gegenüber dem Ausgangswert sekundär: Verbesserung / Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. BCVA: best corrected visual acuity (bestkorrigierte Sehschärfe); ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschte Ereignisse; VAV: Venenastverschluss; vs.: versus						

Tabelle 8: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Aflibercept vs. GRID-Lasertherapie

Studie	Intervention	Vergleich
VIBRANT	Aflibercept 2,0 mg IVT 2Q4 bis Woche 24, dann 2Q8 bis Woche 48 + Scheinlaserbehandlung an Tag 1 + Scheininjektionen IVT 2Q8 ab Woche 28, abwechselnd mit 2,0 mg Aflibercept IVT bis Woche 44	GRID-Lasertherapie nach CBVOS-Protokoll an Tag 1 + Scheininjektion an Tag 1, gefolgt von monatlichen Scheininjektionen bis Woche 48
Zusatzbehandlungen^a		
	<i>Woche 12, 16, 20:</i> Scheinlaserbehandlung	<i>Woche 12, 16, 20:</i> GRID-Lasertherapie nach CBVOS-Protokoll <i>ab Woche 24:</i> Aflibercept IVT 3-mal 2Q4 Injektionen, danach 2Q8 Injektionen bis Woche 48
	<i>Woche 36:</i> einmal aktive Laserbehandlung	<i>Woche 36:</i> einmal Scheinlaserbehandlung
<i>Jederzeit in beiden Behandlungsarmen:</i> Scatter-Laserkoagulation (nach Therapiestandard) bei klinisch relevanter okularer Neovaskularisation		
a: Kriterien für eine Zusatzbehandlung (mindestens 1 Kriterium muss erfüllt werden): ▫ Zunahme der zentralen Netzhautdicke (CRT) um > 50 µm in der optischen Kohärenztomografie (OCT), im Vergleich zum niedrigsten zuvor gemessenen Wert ▫ Vorliegen neuer oder persistierender zystischer Veränderungen der Netzhaut oder subretinale Flüssigkeit in der OCT oder persistierendes diffuses Ödem im zentralen Subfeld in der OCT ▫ durch einen retinalen VAV bedingter Verlust von ≥ 5 ETDRS-Buchstaben im Vergleich zur besten vorhergehenden Messung, in Verbindung mit jeglicher Zunahme der CRT im zentralen Subfeld nach OCT CBVOS: Combined Branch Vein Occlusion Study; CRT: zentrale Netzhautdicke; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; IVT: intravitreal; OCT: optische Kohärenztomografie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; 2Q4: alle 4 Wochen; 2Q8: alle 8 Wochen; VAV: Venenastverschluss; vs.: versus		

Anhang B – 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 „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Claessens, Daniela	nein	ja / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

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

Name; Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Gehrig, Claus; PRO RETINA Deutschland e.V.	nein	nein / nein	nein / nein	nein / 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?