

IQWiG-Berichte – Nr. 369

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

Dossierbewertung

Auftrag: A15-49
Version: 1.0
Stand: 26.02.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

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

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

24.11.2015

Interne Auftragsnummer:

A15-49

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:

Für die vorliegende Dossierbewertung wurde keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Raphaela Gorris
- Dorothea Gechter
- Corinna ten Thoren
- Beate Wieseler
- Min Zhou

Schlagwörter: Aflibercept, Myopie – Degenerative, Chorioidale Gefäßneubildung, Nutzenbewertung

Keywords: Aflibercept, Myopia – Degenerative, Choroidal Neovascularization, Benefit Assessment

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	1
2 Nutzenbewertung.....	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....	3
2.2 Fragestellung	4
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	4
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	5
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	5
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien.....	6
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	7
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 E, Abschnitt 3.1).....	7
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 E).....	7
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	7
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	8
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	8
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	8
2.7.2.3.2 Studienpool	10
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	10
2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	11
2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	11
2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	11
2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	11
2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	11

2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	11
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	12
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	12
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	12
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	12
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	12
3	Kosten der Therapie	13
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 E, Abschnitt 3.2)	13
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	13
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	13
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	15
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 E, Abschnitt 3.3).....	15
3.2.1	Behandlungsdauer	15
3.2.2	Verbrauch	15
3.2.3	Kosten.....	15
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	15
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	16
3.2.6	Versorgungsanteile	16
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	16
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	17
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	17
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	17
4.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	17
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	18
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	18
5	Literatur	20
	Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)	21

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Aflibercept – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	3
Tabelle 3: Fragestellung und zweckmäßige Vergleichstherapie zu Aflibercept.....	4
Tabelle 4: Aflibercept – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
Tabelle 5: Aflibercept – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	17
Tabelle 6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	17
Tabelle 7: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	18

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
mCNV	myope choroidale Neovaskularisation
pM	pathologische Myopie
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SD-OCT	Spectral Domain optical coherence Tomography (Spektral-Domänen Optische Kohärenztomografie)
SGB	Sozialgesetzbuch

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 24.11.2015 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 erfolgte ohne die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen).

Die Bewertung wurde 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.

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 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 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 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ 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 24.11.2015 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept im Vergleich zu Ranibizumab als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen choroidalen Neovaskularisation (mCNV).

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Der pU legt im Dossier keine Studien vor, die geeignet sind, Aflibercept bei Patienten mit mCNV mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu vergleichen. Ein Zusatznutzen von Aflibercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Ranibizumab ist damit für Patienten mit mCNV nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Da keine relevanten Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept bei Patienten mit mCNV vorgelegt wurden, ist ein Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Ranibizumab nicht belegt. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Tabelle 2 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Aflibercept.

Tabelle 2: Aflibercept – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Behandlung von Erwachsenen mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer mCNV	Ranibizumab	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; mCNV: myope choroidale Neovaskularisation		

Das Ergebnis stimmt mit der Einschätzung des pU überein, der ebenfalls keinen Zusatznutzen von Aflibercept bei der Behandlung von Erwachsenen mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer mCNV ableitet. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen choroidalen Neovaskularisation (mCNV).

Der G-BA hat Ranibizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie für Erwachsene mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer mCNV definiert. Der pU folgt in seinem Dossier der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA.

Daraus ergibt sich für die Nutzenbewertung folgende Fragestellung:

Tabelle 3: Fragestellung und zweckmäßige Vergleichstherapie zu Aflibercept

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie
1	Erwachsene mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer mCNV	Ranibizumab
mCNV: myope choroidale Neovaskularisation		

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Aflibercept (Stand zum 24.09.2015)
- bibliografische Recherche zu Aflibercept (letzte Suche am 13.10.2015)
- Suche in Studienregistern zu Aflibercept (letzte Suche 15.10.2015)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 13.10.2015)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 15.10.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Aflibercept (letzte Suche am 09.12.2015)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 09.12.2015)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Mit den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung identifiziert der pU ausschließlich die placebokontrollierte Zulassungsstudie von Aflibercept im vorliegenden Anwendungsgebiet (Studie MYRROR [3]). Studien mit Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer mCNV, in denen Aflibercept direkt mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ranibizumab verglichen wird, liegen nicht vor. Die Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept auf Basis direkt vergleichender Studien ist deshalb nicht möglich.

Wenn keine direkt vergleichenden Studien zur Verfügung stehen, besteht die Option, den Zusatznutzen auf Basis adjustierter indirekter Vergleiche zu untersuchen. Der pU beschreibt im Dossier, dass er eine Recherche nach Studien für einen indirekten Vergleich von Aflibercept und Ranibizumab durchgeführt hat. Dabei konnte er aber keine adäquaten Studien für einen solchen Vergleich der beiden Wirkstoffe identifizieren. Daher ist die Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept anhand eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht möglich.

Der pU legt keine weiteren Unterlagen (nicht randomisierte vergleichende Studien oder weitere Untersuchungen) zur Prüfung des Zusatznutzens von Aflibercept vor.

Zusammenfassend legt der pU damit im Dossier keine Studien vor, die geeignet sind, den Zusatznutzen von Aflibercept bei mCNV im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu untersuchen.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt im Dossier keine Studien vor, die geeignet sind, Aflibercept bei Patienten mit mCNV mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu vergleichen. Ein Zusatznutzen von Aflibercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Ranibizumab ist damit für Patienten mit mCNV nicht belegt.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Da keine relevanten Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept bei Patienten mit mCNV vorgelegt wurden, ist ein Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Ranibizumab nicht belegt. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Tabelle 4 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 4: Aflibercept – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Behandlung von Erwachsenen mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer mCNV	Ranibizumab	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; mCNV: myope choroidale Neovaskularisation		

Dies entspricht dem Vorgehen des pU, der ebenfalls keinen Zusatznutzen von Aflibercept bei mCNV ableitet. Der pU beschreibt, dass er den Zusatznutzen für nicht belegbar hält, da direkt vergleichende Studien sowie adäquate Studien für einen indirekten Vergleich fehlen. 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 3 E, Abschnitt 3.1)

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

Das Anwendungsgebiet für die vorliegende Nutzenbewertung ist die Behandlung von Erwachsenen mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer mCNV.

Der pU benennt für dieses Anwendungsgebiet als zweckmäßige Vergleichstherapie Ranibizumab. Damit schließt er sich der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

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

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Der pU definiert als Fragestellung die Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept im Anwendungsgebiet Visusbeeinträchtigung aufgrund einer mCNV bei Erwachsenen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ranibizumab hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

Sowohl in der Kategorie Intervention als auch in der Kategorie Vergleichstherapie benennt der pU Aflibercept und Ranibizumab als Einschlusskriterien. Damit deckt der pU neben den Einschlusskriterien für einen direkten Vergleich von Aflibercept mit Ranibizumab auch die Einschlusskriterien für Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich beider Wirkstoffe ab. Im Abschnitt zur Informationsbeschaffung (Abschnitt 4.2.3, Modul 4 E) beschreibt der pU dies auch als Zielsetzung seiner Recherche. Das Vorgehen des pU ist nachvollziehbar.

Der pU gibt an, Studien einzuschließen, die Aflibercept in der zugelassenen Dosierung einsetzen, allerdings unter obligater Berücksichtigung der Zulassungsstudie. Dem Vorgehen wird dahin gehend gefolgt, dass die Zulassungsstudie grundsätzlich bezüglich ihrer Eignung für die Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung bewertet wird. Dies schließt auch die Prüfung der zulassungskonformen Anwendung der zu prüfenden Intervention in der Studie ein.

Da der pU keine relevante Studie für die Nutzenbewertung vorlegt, werden die weiteren Kriterien für den Studieneinschluss nicht kommentiert.

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 E (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Die Angaben in den oben genannten Abschnitten werden nicht kommentiert, da für die Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept keine relevanten Daten vorliegen (siehe Abschnitt 2.3).

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

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

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

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von randomisierten kontrollierten Studien (RCT) 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 RCT durch.

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

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien identifiziert.

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 RCT durchgeführt. Die Überprüfung ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCT enthalten. Die nachfolgenden Kommentare beziehen sich auf die Informationsbeschaffung für Studien mit der 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 RCT 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 RCT hat der pU eine separate Suche in Studienregistern zu Ranibizumab durchgeführt.

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

Zusammenfassung

Die Prüfung und Bewertung der Informationsbeschaffung zu Aflibercept findet sich bei der Kommentierung zum direkten Vergleich. Die daraus resultierende Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools für den indirekten Vergleich ergab keine zusätzlichen relevanten Studien.

Die Informationsbeschaffung des pU zu Ranibizumab ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien identifiziert.

Dokumentation der Informationsbeschaffung

Die gesamte Dokumentation seiner Informationsbeschaffung sowohl für einen direkten als auch einen adjustierten indirekten Vergleich verortet der pU im Abschnitt 4.3.1.1, Modul 4 E („Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel“). Eine gesonderte Dokumentation der Studienselektion für einen adjustierten indirekten Vergleich im Abschnitt 4.3.2.1.1, Modul 4 E („Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche“) erfolgt nicht.

2.7.2.3.2 Studienpool

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

Der pU beschreibt in Abschnitt 4.2.3 (Modul 4 E) seines Dossiers, dass seine Informationsbeschaffung primär auf die Identifikation von Studien mit einem direkten Vergleich von Aflibercept und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ranibizumab abzielt. Sollten solche Studien nicht vorliegen, so sollen Studien selektioniert werden, die einen indirekten Vergleich der beiden Wirkstoffe ermöglichen.

Die Informationsbeschaffung des pU identifiziert ausschließlich die placebokontrollierte Zulassungsstudie von Aflibercept (Studie MYRROR). Diese Studie stellt der pU in seinem Dossier zwar dar, zieht sie aber ausdrücklich nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens von Aflibercept heran. Er führt auf, dass zwischen Aflibercept und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ranibizumab keine direkt vergleichenden Studien vorliegen. An mehreren Stellen in Modul 4 E gibt der pU darüber hinaus an, dass er keine adäquaten Studien identifizieren konnte, welche die Durchführung eines indirekten Vergleichs der beiden Wirkstoffe ermöglicht hätten. Diese Aussage erläutert der pU nicht. Insgesamt sind die Angaben des pU zu seinem Studienpool aber nachvollziehbar.

Ergänzend sei darauf hingewiesen, dass es eine laufende Studie gibt, die Ranibizumab bei Patienten mit einer choroidalen Neovaskularisation jeglicher Ursache mit Placebo vergleicht [4]. Die finale Datenerhebung für den primären Endpunkt war für Dezember 2015 geplant. Aus den bislang verfügbaren Informationen ist nicht abschließend zu beurteilen, ob diese Studie bei Vorliegen von Ergebnissen für einen adjustierten indirekten Vergleich von Aflibercept und Ranibizumab bei Patienten mit einer mCNV relevant wäre.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Im Dossier des pU wurden keine randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen.

Die vom pU vorgelegte placebokontrollierte Studie eignet sich nicht zur direkten Untersuchung des Zusatznutzens. Auch der pU leitet aus dieser Studie keine Aussage zum Zusatznutzen ab. Die Ergebnisse der Studie werden deshalb 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.

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 E (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU beschreibt, dass für den Vergleich zwischen Aflibercept und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ranibizumab keine direkten randomisierten und kontrollierten Vergleichsstudien vorliegen. Weiterhin gibt der pU an, dass er auf Basis der durchgeführten Literaturrecherche keine Studien identifizieren konnte, welche die Durchführung eines indirekten Vergleichs der beiden Wirkstoffe ermöglicht hätten. Da der pU keine relevanten Daten zur Beschreibung des Zusatznutzens von Aflibercept vorlegt, erfolgt keine Kommentierung der Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.

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 E (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU legt zur Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept weder einen direkten Vergleich noch einen adjustierten indirekten Vergleich auf Basis von randomisierten kon-

trollierten Studien vor. Er bringt auch keine weiteren Unterlagen zum Vergleich von Aflibercept und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei. Hingegen beschreibt der pU den Nutzen von Aflibercept im vorliegenden Anwendungsgebiet auf Basis einer placebo-kontrollierten Studie. Er macht aber deutlich, dass er aus dieser Studie keinen Zusatznutzen für Aflibercept ableitet.

In Abschnitt 4.4.2 (Modul 4 E) beschreibt der pU, dass der Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber Ranibizumab aus formalen Gründen nicht belegbar sei. Er begründet dies mit dem Fehlen direkter Vergleichsstudien zwischen Aflibercept und der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie mit fehlenden adäquaten Studien zur Durchführung eines indirekten Vergleichs. Dieser Aussage wird dahin gehend nicht gefolgt, als dass die Ableitung eines Zusatznutzens nicht aus formalen, sondern aus inhaltlichen Gründen nicht möglich ist. Ein Vergleich von Aflibercept und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht möglich, da keine relevanten Daten vorliegen.

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

Da keine relevanten Studien im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in die Bewertung eingeschlossen wurden, wird die Verwendung von Surrogatendpunkten im Dossier des pU nicht weiter kommentiert.

3 Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation [5]: Aflibercept kann nach der Erweiterung des Anwendungsgebiets auch bei Erwachsenen zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen choroidalen Neovaskularisation (mCNV) angewendet werden.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass für Patienten mit mCNV ein Bedarf an neuen wirksamen, nachhaltig visusverbessernden und nebenwirkungsarmen Behandlungsmöglichkeiten bestehe. Für Aflibercept sei eine sehr gute Wirksamkeit in der Zulassungsstudie nachgewiesen worden.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Abschätzung der Größe der Zielpopulation durch den pU basiert auf der Größe der Bevölkerung ab 18 Jahren. Diese wurde anhand des Mikrozensus von 2011 des Statistischen Bundesamtes sowie dessen Fortschreibung zum 3. Quartal 2014 ermittelt (67 950 000 Personen [6]).

Angaben zur Prävalenz einer pathologischen Myopie (pM) gewinnt der pU aus einer systematischen Übersichtsarbeit von Wong et al. aus dem Jahr 2014 [7], in der sich 5 Studien identifizieren ließen, aus denen Aussagen zu bevölkerungsbezogenen Prävalenzen abgeleitet werden konnten. Dabei stammen 3 Studien aus China, eine aus Japan und eine aus Australien. Es zeigt sich in diesen Studien bei der pM eine Spanne von 0,9 % bis 3,1 % Prävalenz. Der pU argumentiert ohne Quellenangaben, dass sich bei Annahme von 3,1 % Prävalenz eine Größe der Zielpopulation ergeben würde, die „nach allgemeinem Erkenntnisstand“ nicht plausibel sei, da eine Visusbeeinträchtigung häufiger aufgrund eines diabetischen Makulaödems zu erwarten sei als bei einer mCNV. Aus diesem Grund bewertet der pU die Prävalenzangaben in 2 der einbezogenen Studien als Überschätzung und geht im Weiteren von 0,9 % bis 1,2 % Prävalenz einer pM aus.

Die Prävalenz der mCNV bei Patienten mit pM entnimmt der pU ebenfalls der systematischen Übersichtsarbeit von Wong et al. [7]. Hier wurden 3 Studien identifiziert, die relevante Angaben enthalten. Es ergibt sich eine Spanne von 5,2 % bis 11,3 %, wobei zu beachten ist, dass es sich hierbei nicht um Patienten sondern um das Verhältnis von betroffenen zu untersuchten Augen bei Patienten mit einer pM handelt.

Die Vorgaben der Fachinformation, dass Aflibercept bei Vorliegen einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer mCNV indiziert ist, wird bei der Prävalenzschätzung der mCNV dadurch berücksichtigt, dass 2 der 3 eingeschlossenen Studien den Fuchs-Fleck als Einschlusskriterium beinhalteten. Bei der eingeschlossenen Studie mit der höchsten Prävalenz der mCNV bei Patienten mit pM (11,3 %) wurde der Fuchs-Fleck nicht eindeutig als Einschlusskriterium genannt.

Der pU errechnet 31 800 bis 92 140 erwachsene Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer mCNV und somit bei einem GKV-Anteil von 87 % der Gesamtbevölkerung 27 666 bis 80 162 GKV-Patienten in der Zielpopulation.

Zur Plausibilisierung zieht der pU 2 weitere Quellen heran: Ein Bericht des Arbeitsausschusses „Ärztliche Behandlung“ des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen zur Photodynamischen Therapie aus dem Jahr 2001 [8], in welchem 50 000 bis 150 000 Patienten aller Altersgruppen mit mCNV angegeben werden sowie eine deutsche Versorgungsstudie aus dem Jahr 2013 von Schargus et al. [9], in welcher 340 Augenärzte und Retinaspezialisten aus dem niedergelassenen Bereich und Krankenhausbereich zur Inzidenz und Prävalenz der mCNV befragt wurden. Die Angaben in dieser Studie sind allerdings mit sehr großer Unsicherheit behaftet, die der pU ausführlich diskutiert.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Angaben zur Prävalenz der pM sowie der Prävalenz der Patienten mit mCNV auf Grundlage der Studien in der systematischen Übersichtsarbeit von Wong et al. [7] sind mit großer Unsicherheit behaftet, welche der pU detailliert diskutiert: Neben den fehlenden Angaben zu Deutschland wurden in den einbezogenen Studien unterschiedliche Krankheitsdefinitionen verwendet und unterschiedliche Altersbeschränkungen der eingeschlossenen Patienten. Auch variieren die Anzahl der eingeschlossenen Patienten sowie die Publikationsjahre beträchtlich.

Die Prävalenzspanne der mCNV stellt eine Unterschätzung dar, da sich die Prävalenzangaben statt auf betroffene Patienten auf das Verhältnis von betroffenen Augen zu untersuchten Augen bei Patienten mit einer pM beziehen. Dieses wird auch bei Wong et al. [7] und vom pU diskutiert.

Für die Behauptung des pU, dass eine Visusbeeinträchtigung häufiger aufgrund eines diabetischen Makulaödems als aufgrund einer mCNV zu erwarten sei, fehlen im Dossier Belege. Die vom pU vorgenommene Reduktion der oberen Grenze der Prävalenzspanne der pM von 3,1 % auf 1,2 % ist somit nicht nachvollziehbar und führt zu einer möglichen Unterschätzung der Zielpopulation.

Der Abschätzung der Anzahl der Patienten mit mCNV im Bericht des Arbeitsausschusses „Ärztliche Behandlung“ des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen zur Photodynamischen Therapie [8], welche der pU zur Plausibilisierung heranzieht, liegt eine ange-

nommene Prävalenz von 5,2 % für mCNV zugrunde und damit das Minimum der vom pU angenommenen Prävalenzspanne.

Insgesamt ist die Größe der Zielpopulation deshalb als unsicher anzusehen und kann auch deutlich höher liegen, als vom pU angegeben.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU gibt an, dass innerhalb der nächsten 5 Jahre keine wesentliche Änderung der Prävalenz und Inzidenz der mCNV in Deutschland zu erwarten 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 3 E, Abschnitt 3.3)

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

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Aflibercept und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ranibizumab entsprechen den Fachinformationen [5,10].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [5,10].

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Aflibercept und Ranibizumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.11.2015 wieder. Das Abfragedatum der Lauer-Taxe wurde angenommen, da das Dossier keine entsprechende Angabe enthält.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind nachvollziehbar und plausibel und ergeben sich aus den Fachinformationen [5,10].

Der pU weist eine Spanne aus, wobei die angegebenen maximalen Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Anwendung von Aflibercept und Ranibizumab die Erbringung der postoperativen Kontrollen bei Überweisung durch den Operateur beinhalten.

Zur Abrechnung der Spektral-Domänen Optischen Kohärenztomografie (SD-OCT) zur morphologischen Befunderhebung 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.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient für Aflibercept im ersten Jahr mit 1219,59 € bis 14 709,24 € und in den Folgejahren mit 0 € bis 14 709,24 €. Für Ranibizumab ergeben sich im ersten Jahr 1374,39 € bis 16 566,84 € Jahrestherapiekosten und in den Folgejahren 0 € bis 16 566,84 € pro Patient. Diese Angaben sind plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass Aflibercept Versorgungsanteile von Ranibizumab übernehmen wird und geht nicht von einer Marktausweitung aus.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU vorgenommene Reduktion der Prävalenzspanne der pM ist nicht nachvollziehbar. Die Zielpopulation ist mit Unsicherheit verbunden und kann auch deutlich höher liegen, als vom pU angegeben.

Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten pro Patient für Aflibercept und Ranibizumab sind plausibel.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Aflibercept wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer mCNV.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 5 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung 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 einer mCNV	Ranibizumab	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; mCNV: myope choroidale Neovaskularisation		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 6: 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 einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer mCNV	27 666–80 162	Die vom pU vorgenommene Reduktion der Prävalenzspanne der pM ist nicht nachvollziehbar. Die Zielpopulation ist mit Unsicherheit verbunden und kann deutlich höher liegen, als vom pU angegeben.
a: Angaben des pU b: Berechnungen des Instituts auf Basis der Angaben in Modul 3 GKV: gesetzliche Krankenversicherung; mCNV: myope choroidale Neovaskularisation; pM: pathologische Myopie; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 7: 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 einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer mCNV	erstes Behandlungsjahr: 1219,59–14 709,24 (1 bis 12 Behandlungen) Folgejahre: 0,00–14 709,24 (0 bis 12 Behandlungen)	Die vom pU dargestellten Jahrestherapiekosten sind plausibel.
Ranibizumab	erwachsene Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer mCNV	erstes Behandlungsjahr: 1374,39–16 566,84 (1 bis 12 Behandlungen) Folgejahre: 0,00–16 566,84 (0 bis 12 Behandlungen)	Die vom pU dargestellten Jahrestherapiekosten sind plausibel.
a: Angaben des pU. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; mCNV: myope choroidale Neovaskularisation; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.5 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.

„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 10/2015).

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, Netzhautenrisse, Netzhautablösung, Katarakt, traumatische Katarakt, Glaskörperblutung, Glaskörperabhebung) als zusätzliche Maßnahme ein Schulungsprogramm für Ärzte und Patienten durchgeführt.“

5 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. Ikuno Y, Ohno-Matsui K, Wong TY, Korobelnik JF, Vitti R, Li T et al. Intravitreal Aflibercept Injection in Patients with Myopic Choroidal Neovascularization: The MYRROR Study. *Ophthalmology* 2015; 122(6): 1220-1227.
4. Novartis Pharmaceuticals. Assess the efficacy/safety of intravitreal ranibizumab in people with vision loss due to choroidal neovascularization: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 13.04.2015 [Zugriff: 17.12.2015]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01840410>.
5. Bayer. Eylea 40 mg/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche: Fachinformation [online]. 10.2015. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
6. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011: Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit [online]. [Zugriff: 29.07.2015]. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html.
7. Wong TY, Ferreira A, Hughes R, Carter G, Mitchell P. Epidemiology and disease burden of pathologic myopia and myopic choroidal neovascularization: an evidence-based systematic review. *Am J Ophthalmol* 2014; 157(1): 9-25.e12.
8. Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen. Photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin bei altersabhängiger feuchter Makuladegeneration mit subfoveolären klassischen choriodalen Neovaskularisationen: zusammenfassender Bericht des Arbeitsausschusses "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Beratungen gemäß §135 Abs.1 SGB V [online]. 22.01.2001. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-249/HTA-Photodynamische_Therapie_.pdf.
9. Schargus M, Pauleikoff D, Haeusser-Fruh G, Maier MM. Choroidale Neovaskularisation (CNV) bei pathologischer Myopie (PM): epidemiologische Daten aus einer Versorgungsforschungsstudie bei Ophthalmologen in Deutschland. *Klin Monbl Augenheilkd* 2013; 230(7): 707-714.
10. Novartis Pharma. Lucentis Injektionslösung: Fachinformation [online]. 09.2014. URL: <http://www.fachinfo.de/>.

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

In die vorliegende Dossierbewertung wurde keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen eingebunden.

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

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

Name; Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Bethke, Andreas; Deutscher Blinden- und Sehbehindertenverband e. V.	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein
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?