

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## **zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nut- zenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Aflibercept**

Vom 6. Juni 2013

### Inhalt

1. Rechtsgrundlage.....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	2
3. Bürokratiekosten.....	6
4. Verfahrensablauf.....	6

## 1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Aflibercept ist der 15. Dezember 2012. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 VerfO am 17. Dezember 2012 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. März 2013 auf den Internetseiten des G-BA ([Hyperlink Website G-BA](#)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

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

bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde in der Nutzenbewertung von Aflibercept nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Aflibercept (Eylea®) gemäß Fachinformation:

Behandlung von Erwachsenen mit neovaskulärer (feuchter) altersbedingter Makuladegeneration.

Weitere für die Behandlung von Erwachsenen mit neovaskulärer (feuchter) altersbedingter Makuladegeneration zugelassene Wirkstoffe:

Ranibizumab, Pegaptanib, Verteporfin

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Aflibercept zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersbedingten Makuladegeneration ist Ranibizumab.

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

zu 1. Pegaptanib, Verteporfin, Ranibizumab sind im Anwendungsgebiet zugelassene Wirkstoffe

zu 2. Photodynamische Therapie (PDT), Photokoagulation mittels Laser

- zu 3. Protonentherapie bei altersabhängiger Makuladegeneration (Beschluss vom 17. September 2009), photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin bei altersabhängiger feuchter Makuladegeneration mit subfoveolärer klassischer chorioidaler Neovaskularisation (Beschluss vom 21. Februar 2006)
- zu 4. Die systematische Literaturrecherche ergab, dass für die unter 1. genannten Wirkstoffe Evidenz für die Auswahl von Ranibizumab vorliegt (siehe Zusammenfassende Dokumentation, D. Anlagen- 2) Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie)
- zu 5. Nicht angezeigt

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

#### Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Aflibercept wie folgt bewertet:

Der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht belegt.

Begründung:

Der G-BA stellt fest, dass der pharmazeutische Unternehmer in dem von ihm eingereichten Dossier zur Nutzenbewertung von Aflibercept nicht in einer den gesetzlichen und untergesetzlichen Anforderungen entsprechenden Weise dargelegt und nachgewiesen hat, dass Aflibercept einen Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie aufweist.

Gemäß § 5 Absatz 4 AM-NutzenV ist im Dossier unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise vom pharmazeutischen Unternehmer darzulegen, mit welcher Wahrscheinlichkeit und in welchem Ausmaß ein Zusatznutzen vorliegt. Die Methodik, nach der der Zusatznutzen darzulegen und nachzuweisen ist, bestimmt sich nach den Standards der evidenzbasierten Medizin und der Gesundheitsökonomie (vgl. § 7 Abs. 2 Satz 5 AM-NutzenV). Ausgehend hiervon hat der G-BA in Anlage II Modul 4 zum 5. Kapitel VerfO die Anforderungen an eine den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin entsprechende Bewertung des Nutzens eines Arzneimittels, insbesondere unter dem Gesichtspunkt des Nachweises des Zusatznutzens eines Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, festgelegt. Dementsprechend bestimmt 5. Kap. § 9 Abs. 2 VerfO, dass die Daten zu den verpflichtenden Angaben im Dossier, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, entsprechend der in den Modulen 1 bis 5 und damit auch der in Modul 4 festgelegten Anforderungen aufzubereiten und einzureichen sind.

Der pharmazeutische Unternehmer schließt sich der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA an, jedoch legt er keine Daten entsprechend des zugelassenen Behandlungsschemas vor.

Im Dossier sind keine direkt vergleichenden Studien mit Aflibercept versus der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Zulassung eingeschlossen. In den im Dossier dargestellten RCTs (VIEW 1 und VIEW 2) wurde Ranibizumab nicht gemäß aktuellem Zulassungsstatus eingesetzt, sondern monatlich, unabhängig davon, ob der Visus bei 3 aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil war und laut Zulassung die Medikation ausgesetzt werden muss.

Auch die im Dossier vorgelegte sog. „beste verfügbare Evidenz“ ist nicht zur Beantwortung der Fragestellung geeignet, denn der vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte „deskriptive indirekte Vergleich“ erfüllt nicht die Anforderungen an einen adjustierten indirekten Vergleich. So werden Studienarme verschiedener Studien nicht zueinander in Beziehung gesetzt. Der pharmazeutische Unternehmer nimmt stattdessen eine Nutzen-Schaden-Abwägung vor, die nicht endpunktbezogen ist. Die Bewertung patientenrelevanter Endpunkte ist aber notwendig, um eine Abwägung von positiven und negativen Effekten vornehmen zu können. Weiterhin ist unklar, was mit einem „20% besseren Nutzen-Schaden-Profil“ genau gemeint ist und welche Relevanz dieses Ergebnis für Patienten hat, die mit Aflibercept oder Ranibizumab behandelt werden. Der vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte „deskriptive indirekte Vergleich“ ist für die Bewertung des Zusatznutzens daher nicht verwendbar.

Die mit dem Dossier vorgelegten Unterlagen sind somit zum Beleg des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht hinreichend.

Dies hat zur Folge, dass der Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Der G-BA legt die vom IQWiG in der Dossierbewertung angegebenen Zahlen auf Basis der Publikation von Smith et al.<sup>1</sup> dem Beschluss zugrunde, die Zahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation beträgt somit ca. 305 000.

## 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Eylea® (Wirkstoff: Aflibercept) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. Mai 2013):

[Hyperlink Fachinformation Aflibercept \(Eylea\)](#)

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

Es liegen bislang keine validen Daten für Patienten vor, die mit anderen VEGF – Inhibitoren vorbehandelt wurden.

Die applizierenden Ärzte haben die entsprechend des EPAR geforderten und vom pharmazeutischen Unternehmer zur Verfügung zu stellenden Informationen zu berücksichtigen.

[\(Hyperlink auf EPAR Aflibercept \(Eylea\) S. 78\)](#)

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 01. Mai 2013).

---

<sup>1</sup> Smith W, Assink J, Klein R, Mitchell P, Klaver CC, Klein BE et al. Risk factors for age-related macular degeneration: pooled findings from three continents. Ophthalmology 2001; 108(4): 697-704.

Die Berechnung erfolgte für die Kosten entsprechend des zugelassenen Behandlungsschemas.

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl von Injektionen ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Behandlungsschemata als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet.

Zu Aflibercept: Für das erste Jahr der Therapie wird nach der Fachinformation die Behandlung mit Aflibercept mit drei Injektionen im monatlichen Abstand initiiert, gefolgt von einer Injektion alle zwei Monate, somit 7 Injektionen im ersten Behandlungsjahr. Nach den ersten 12 Monaten der Behandlung kann das Injektionsintervall basierend auf dem funktionellen und morphologischen Verlauf verlängert werden. Somit sind von 1 bis zu 6 Injektionen in den Folgejahren erforderlich.

Ranibizumab: Nach der Fachinformation von Ranibizumab erfolgt eine monatliche Behandlung, bis der Visus bei drei aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil bleibt. Somit sind 3 bis 12 Injektionen im ersten Behandlungsjahr erforderlich. Nach Erreichen eines stabilen Visus sollte der Visus des Patienten monatlich kontrolliert werden, die Behandlung wird dann wieder aufgenommen, wenn bei der Kontrolle ein Verlust der Sehschärfe infolge einer feuchten AMD festgestellt wird. Somit sind in Folgejahren von 0 bis zu 12 Injektionen erforderlich.

#### Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß der Fach- und Gebrauchsinformation sind durch die Behandlungskosten der intravitrealen Injektionen und der erforderlichen postoperativen Kontrollen gegeben. Es besteht zum Zeitpunkt des Beschlusses keine Ziffer des einheitlichen Bewertungsmaßstabes EBM für die Behandlungskosten der Injektion, so dass die hierdurch entstehenden Kosten nicht quantifizierbar sind.

Die Kontrollen des Visus sind in der fachärztlichen Grundpauschale enthalten.

Die Fachinformation von Aflibercept empfiehlt das Behandlungsintervall auf dem funktionellen und morphologischen Verlauf zu basieren. Das Kontrollintervall soll durch den behandelnden Arzt festgesetzt werden, dieses kann häufiger sein, als das Injektionsintervall. Die Kosten für die morphologischen Untersuchungen, z.B. optische Kohärenz Tomographie OCT, sind zum Zeitpunkt des Beschlusses ebenfalls nicht zu quantifizieren, da diese Untersuchungen bisher nicht im EBM abgebildet sind.

### **3. Bürokratiekosten**

Durch die im Beschluss enthaltenen Regelungen entstehen keine Informationspflichten für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO. Daher entstehen auch keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 21. Dezember 2011, eingegangen am 22. Dezember 2011, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in

seiner Sitzung am 6. Februar 2012 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 15. Februar 2012 statt.

Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Aflibercept war der 15. Dezember 2012. Der pharmazeutische Unternehmer hat am 17. Dezember 2012 ein Dossier eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 17. Dezember 2012 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Aflibercept beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. März 2013 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. März 2013 auf der Internetseite des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. April 2013.

Die mündliche Anhörung fand am 23. April 2013 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 28. Mai 2013 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. Juni 2013 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	6. Februar 2012	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	26. Februar 2013	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	16. April 2013	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	23. April 2013	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	30. April 2013 14. Mai 2013 21. Mai 2013	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. Mai 2013	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage

Plenum	6. Juni 2013	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL
--------	--------------	---

Berlin, den 6. Juni 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken