



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

**Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit  
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

**Aflibercept**

Vom 5. März 2015

**Inhalt**

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage .....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3. Bürokratiekosten .....	11
4. Verfahrensablauf .....	11
5. Beschluss .....	13
6. Anhang .....	26
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	26
<b>B. Bewertungsverfahren .....</b>	<b>38</b>
1. Bewertungsgrundlagen .....	38
2. Bewertungsentscheidung .....	38
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	38
2.2 Nutzenbewertung .....	38
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	38
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen .....	38
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	38
2.2.4 Therapiekosten .....	39
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>40</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	41
2. Ablauf der mündlichen Anhörung .....	46
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	47
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung .....	47

4.1	Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	47
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	49
5.1	Stellungnahme der Bayer Vital GmbH .....	49
5.2	Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG) .....	73
5.3	Stellungnahme der Pharm-Allergan GmbH .....	87
5.4	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. ....	99
5.5	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....	116
<b>D.</b>	<b>Anlagen.....</b>	<b>122</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	122
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	149
3.	Addendum des IQWiG .....	185

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **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**

Der Wirkstoff Aflibercept hat am 22. November 2012 die Zulassung für das Anwendungsgebiet „Zur Behandlung von Erwachsenen mit neovaskulärer (feuchter) altersbedingter Makuladegeneration“ erhalten und das Arzneimittel mit dem Handelsnamen Eylea® wurde am 15. Dezember 2012 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Steuer (Lauer-Steuer) gelistet.

Für diesen Wirkstoff wurde am 1. Februar 2013 zudem eine Zulassung für die Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms in Kombination mit einer Chemotherapie bestehend aus Irinotecan/5-Fluorouracil/Folinsäure (FOLFIRI) erteilt und das Arzneimittel mit diesem Anwendungsgebiet (Handelsname: Zaltrap®) am 1. März 2013 in den Verkehr gebracht.

Des Weiteren hat Aflibercept am 26. August 2013 die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet „bei Erwachsenen zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulalödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschluss (ZVV)“ erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der

Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Am 6. August 2014 hat Aflibercept die Zulassung für ein weiteres neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Am 3. September 2014, und somit innerhalb von vier Wochen nach Erteilung der Zulassung, wurde ein Dossier gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5 § 8 Nr. 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für den Wirkstoff Aflibercept mit dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet

„Eylea® wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems (DMÖ).“

beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Dezember 2014 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) 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 vorgetragene(n) Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> 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

### Zugelassenes Anwendungsgebiet von Aflibercept (Eylea®) gemäß Fachinformation:

Eylea® wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems (DMÖ).

### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems<sup>2</sup> ist:

Ranibizumab

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

<sup>2</sup> Es wird davon ausgegangen, dass Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems eine Beteiligung der Fovea aufweisen.

Es wird vorausgesetzt, dass ein klinisch signifikantes Makulaödem nach ETDRS-Kriterien vorliegt.

#### 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.

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

Vor dem Hintergrund der im Stellungnahmeverfahren vorgetragene Argumente, dass bei einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems in der Regel von einer Beteiligung der Fovea auszugehen ist, erfolgt im Rahmen der Nutzenbewertung keine weitere Betrachtung von Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung ohne Beteiligung der Fovea.

- zu 1. Neben Aflibercept sind im Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen: Ranibizumab, Fluocinolonacetonid und Dexamethason (intravitreales Implantat).
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen im Anwendungsgebiet grundsätzlich die Laserfotokoagulation (ohne Beteiligung der Fovea) und bei zusätzlich vorliegender vitreomakulärer Traktion die Vitrektomie in Betracht.
- zu 3. Entsprechende Beschlüsse des G-BA liegen nicht vor.
- zu 4. Auf Basis des Zulassungsstatus und der vorliegenden Evidenz aus Leitlinien und systematischen Übersichtsarbeiten wird Ranibizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems angesehen.

Seit 26. August 2014 ist Dexamethason als intravitreales Implantat zugelassen für die „Behandlung von Erwachsenen mit einer Sehbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems (DMÖ), die pseudophak sind oder auf eine Therapie mit Nicht-Kortikosteroiden unzureichend ansprechen oder bei denen diese als unpassend angesehen wird“. Dexamethason (intravitreales Implantat) wird allerdings zum gegenwärtigen Zeitpunkt als noch nicht ausreichend in der praktischen Anwendung bewährt sowie nicht dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im

Anwendungsgebiet entsprechend angesehen und damit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie betrachtet.

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:

Für Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier zum Nachweis des Zusatznutzens einen adjustierten indirekten Vergleich vor, in dem die Aflibercept-Studien VISTA und VIVID über den Brückenkomparator Laserfotokoagulation mit den Ranibizumab-Studien RESTORE und REVEAL verglichen werden.

Bei den Aflibercept-Studien VISTA und VIVID handelte es sich jeweils um eine noch laufende, randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie. Erwachsene Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems mit Beteiligung der Fovea wurden randomisiert zugeteilt auf zwei Interventionsgruppen, in denen alle vier Wochen bzw. nach fünf initialen monatlichen Injektionen alle acht Wochen mit Aflibercept behandelt wurde, sowie eine Kontrollgruppe, die mit der Laserfotokoagulation behandelt wurde. Zur Verblindung erfolgten Schein-Laserbehandlungen in den Interventionsgruppen bzw. Scheininjektionen in der Kontrollgruppe. Für die Nutzenbewertung wird der Interventionsarm herangezogen, bei dem die vorgesehene Behandlung mit Aflibercept dem zugelassenen Therapieregime entspricht (fünf initiale monatliche Injektionen, gefolgt von einer Injektion alle zwei Monate). Die Anzahl der in der Nutzenbewertung berücksichtigten randomisierten Patienten betrug damit in der Studie VISTA 154 Patienten in der Interventionsgruppe und 156 Patienten in der Kontrollgruppe, in der Studie VIVID 135 Patienten in der Interventionsgruppe und 135 Patienten in der Kontrollgruppe. Ab Woche 24 war unter bestimmten Voraussetzungen eine aktive Zusatzbehandlung der Patienten (Laserfotokoagulation in der Interventionsgruppe bzw. Aflibercept in der Kontrollgruppe) möglich. Die primäre Auswertung der Studien erfolgte jeweils zum Datenschnitt nach 52 Wochen.

Bei den Ranibizumab-Studien RESTORE und REVEAL handelt es sich jeweils um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie. Erwachsene Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines fokalen oder diffusen diabetischen Makulaödems wurden randomisiert zugeteilt auf drei Studienarme, in denen mit Ranibizumab, mit Laserfotokoagulation bzw. mit Ranibizumab plus Laserfotokoagulation behandelt wurde. Zur Verblindung erfolgten Schein-Laserbehandlungen in den Interventionsgruppen bzw. Scheininjektionen in der Kontrollgruppe. Für die Nutzenbewertung werden nur Daten der Studienarme herangezogen, in denen mit Ranibizumab alleine oder mit Laserfotokoagulation alleine behandelt wurde. Die Anzahl der in der Nutzenbewertung berücksichtigten randomisierten Patienten betrug damit in der Studie RESTORE 116 Patienten in der Interventionsgruppe und 111 Patienten in der Kontrollgruppe, in der Studie REVEAL 133 Patienten in der Interventionsgruppe und 131 Patienten in der Kontrollgruppe. In der Nutzenbewertung werden jeweils die Auswertungen zum Zeitpunkt von 52 Wochen berücksichtigt. Die Studie REVEAL wurde ausschließlich in Asien durchgeführt. Die Datenlage zu dieser Studie ist eingeschränkt, es liegen u.a. nur wenige Informationen zur Randomisierung vor. Daher werden Sensitivitätsanalysen jeweils mit und ohne Einbeziehung der Ergebnisse aus dieser Studie durchgeführt.

Hinsichtlich der Studien-, Interventions- und Patientencharakteristika bestehen Unterschiede zwischen den Aflibercept- und den Ranibizumab-Studien, insbesondere bezüglich der erlaubten Zusatzbehandlungen. Insgesamt werden die Aflibercept- und Ranibizumab-Studien jedoch als hinreichend ähnlich für einen adjustierten indirekten Vergleich angesehen.

## Ergebnisse des indirekten Vergleichs auf Endpunktebene

### **Mortalität**

Im indirekten Vergleich zeigte sich weder für den gesamten Studienpool (VISTA, VIVID, RESTORE, REVEAL) noch in der Sensitivitätsanalyse (ohne REVEAL) ein statistisch signifikanter Unterschied in der Gesamtmortalität zwischen Aflibercept und Ranibizumab.

In der Endpunktkategorie Mortalität ist daher ein Zusatznutzen von Aflibercept im Vergleich zu Ranibizumab nicht belegt.

### **Morbidität**

#### Sehschärfe

Die Sehschärfe wurde in den Studien mit einer Sehtafel gemäß ETDRS-Standard erfasst. Unter der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) wird die Anzahl der korrekt gelesenen Einzelbuchstaben der Sehtafel ("ETDRS-Buchstaben") verstanden. Zur Bewertung von Änderungen der Sehschärfe wurden vom pharmazeutischen Unternehmer verschiedene Operationalisierungen vorgelegt: „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben“, „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben“, „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben“, „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben“, „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert (ETDRS-Buchstaben)“ und „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert (ETDRS-Buchstaben)“.

#### *Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben*

Beim „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben“ zeigte sich im indirekten Vergleich weder für den gesamten Studienpool (VISTA, VIVID, RESTORE, REVEAL) noch in der Sensitivitätsanalyse (ohne REVEAL) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Aflibercept und Ranibizumab.

#### *Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben*

Beim „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben“ zeigte sich, bezogen auf das Effektmaß des Relativen Risikos (RR), im indirekten Vergleich weder für den gesamten Studienpool (VISTA, VIVID, RESTORE, REVEAL) noch in der Sensitivitätsanalyse (ohne REVEAL) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Aflibercept und Ranibizumab. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden noch weitere Effektmaße (Odds Ratio, Absolute Risikoreduktion) herangezogen, die im indirekten Vergleich für den gesamten Studienpool statistische Signifikanz zeigten (OR=0,28, 95% KI [0,08; 0,99]; ARR=0,09, 95% KI [0,02; 0,16]). Es liegen somit keine konsistenten Ergebnisse für die verschiedenen Effektmaße (RR, OR, ARR) vor. Zudem werden in der Sensitivitätsanalyse (ohne REVEAL), die der Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse dient, auch für die Effektmaße Odds Ratio und Absolute Risikoreduktion keine statistisch signifikanten Unterschiede mehr zwischen Aflibercept und Ranibizumab beobachtet.

#### *Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben*

Beim „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben“ zeigte sich im indirekten Vergleich, bezogen auf das Effektmaß des Relativen Risikos (RR), im indirekten Vergleich weder für den gesamten Studienpool (VISTA, VIVID, RESTORE, REVEAL) noch in der Sensitivitätsanalyse (ohne REVEAL) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Aflibercept und Ranibizumab. Von den weiteren vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Effektmaßen (Odds Ratio, Absolute Risikoreduktion) zeigte nur die Absolute Risikoreduktion im indirekten Vergleich für den gesamten Studienpool statistische Signifikanz (ARR=-0,11, 95% KI [-0,20; -0,03]). Es liegen somit keine konsistenten Ergebnisse für die verschiedenen Effektmaße vor. Zudem wird in der Sensitivitätsanalyse (ohne REVEAL) auch für das Effektmaß Absolute Risikoreduktion kein statistisch signifikanter Unterschied mehr zwischen Aflibercept und Ranibizumab beobachtet.

#### *Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben*

Beim „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben“ zeigte sich im indirekten Vergleich weder für den gesamten Studienpool (VISTA, VIVID, RESTORE, REVEAL) noch in der Sensitivitätsanalyse (ohne REVEAL) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Aflibercept und Ranibizumab.

#### *Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert (ETDRS-Buchstaben)*

Bei der „mittleren Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert (ETDRS-Buchstaben)“ handelt es sich um den primären Endpunkt der Aflibercept-Studien VISTA und VIVID. Im indirekten Vergleich zeigte sich ein mittlerer Gruppenunterschied von 4,81 (95% KI [2,52; 7,11]). In der Relevanzbewertung der Analyse mithilfe des Hedges' g ergibt sich gemäß der in der Nutzenbewertung des IQWiG hergeleiteten Berechnung ein Hedges' g von 0,37 (95% KI [0,12; 0,62]). Das 95%-Konfidenzintervall des Hedges' g liegt damit nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Ein klinisch nicht relevanter Effekt kann somit nicht ausgeschlossen werden.

#### *Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert (ETDRS-Buchstaben)*

Bei der „mittleren durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert (ETDRS-Buchstaben)“ zeigte sich im indirekten Vergleich ein mittlerer Gruppenunterschied von 2,95 (95% KI [1,16; 4,73]). In der Relevanzbewertung der Analyse mithilfe des Hedges' g ergibt sich gemäß der in der Nutzenbewertung des IQWiG hergeleiteten Berechnung ein Hedges' g von 0,19 (95% KI [-0,06; 0,44]). Das 95%-Konfidenzintervall des Hedges' g liegt damit nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Ein klinisch nicht relevanter Effekt kann somit nicht ausgeschlossen werden.

In der Gesamtbetrachtung der Vielzahl der vorgelegten Analysen zu multiplen Endpunkten in Bezug auf die Sehschärfe lassen sich zwar vereinzelt statistische Signifikanzen feststellen; insgesamt liegen jedoch über die verschiedene Analysen zu einzelnen Endpunkten (Effektmaße, Sensitivitätsanalysen) sowie über die verschiedenen Operationalisierungen der Sehschärfe hinweg keine konsistenten Effekte vor. In der Gesamtschau ergibt sich damit für die Dimension Sehschärfe kein klinisch relevanter Vorteil für Aflibercept gegenüber Ranibizumab. Somit lässt sich aus den vorgelegten Daten zur Sehschärfe kein Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber Ranibizumab ableiten.

#### Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)

Daten zum Gesundheitszustand wurden mithilfe des EQ-5D VAS (visuelle Analogskala des Euro-QoL-5D Fragebogens) erhoben. Im indirekten Vergleich, für den verwertbare Daten aus den Studien VISTA, VIVID und RESTORE vorlagen, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Aflibercept und Ranibizumab.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) ist daher ein Zusatznutzen von Aflibercept im Vergleich zu Ranibizumab nicht belegt.

### **Lebensqualität**

Daten zur Lebensqualität wurden mithilfe des indikationsspezifischen Fragebogens NEI VFQ-25 (National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire) erhoben. Im indirekten Vergleich, für den Daten aus den Studien VISTA, VIVID und RESTORE vorlagen, zeigte sich im Hinblick auf den NEI VFQ-25 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Aflibercept und Ranibizumab.

In der Endpunktkategorie Lebensqualität ist daher ein Zusatznutzen von Aflibercept im Vergleich zu Ranibizumab nicht belegt.

### **Nebenwirkungen**

Den erwünschten Effekten von Aflibercept stehen unerwünschte Ereignisse (UE) gegenüber. Ein indirekter Vergleich zwischen Aflibercept und Ranibizumab im Hinblick auf die Häufigkeiten von Patienten mit mindestens einem UE war nicht möglich, da keine entsprechenden Daten aus den Ranibizumab-Studien vorlagen. Für den Endpunkt „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ waren Daten für den gesamten Studienpool (VISTA, VIVID, RESTORE, REVEAL) verfügbar. Da für diesen Endpunkt ein Hinweis auf eine bedeutsame Heterogenität der Aflibercept-Studien VISTA und VIVID vorlag ( $p = 0,134$ ), wurden die Aflibercept-Studien nicht metaanalytisch zusammengefasst und im indirekten Vergleich getrennt mit den Ranibizumab-Studien verglichen. In keiner der für den Endpunkt SUE durchgeführten Analysen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Aflibercept und Ranibizumab. Auch bei den Endpunkten „Abbruch wegen UE“, „Okulare UE“, „Okulare SUE“, „Abbruch wegen okularer UE“, für die Daten aus den Studien VISTA, VIVID und RESTORE vorlagen, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Aflibercept und Ranibizumab.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ist daher ein Zusatznutzen von Aflibercept im Vergleich zu Ranibizumab nicht belegt.

### Fazit:

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse der für den indirekten Vergleich herangezogenen Aflibercept- und Ranibizumab-Studien liegen bei den Endpunkten der Kategorien „Mortalität“, „Lebensqualität“ und „Nebenwirkungen“ keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Aflibercept und Ranibizumab vor. In der Kategorie „Morbidität“ zeigen sich in den vorgelegten Effektmaßen zur Sehschärfe zwar vereinzelt statistische Signifikanzen, in der Gesamtschau der Ergebnisse jedoch keine konsistenten, klinisch relevanten Unterschiede zwischen Aflibercept und Ranibizumab. Auch in Bezug auf den Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Aflibercept und Ranibizumab vor.

Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung, der Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung, stellt der G-BA fest, dass ein Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ranibizumab 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 (GKV). Der G-BA legt dem Beschluss die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen zugrunde.

## 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

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

Die applizierenden Ärzte haben die entsprechend des EPAR geforderten und vom pharmazeutischen Unternehmer zur Verfügung zu stellenden Informationen zu berücksichtigen (vgl. EPAR, S. 77 f., unter folgendem Link: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/002392/WC500172846.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002392/WC500172846.pdf)).

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Januar 2015).

### Kosten der Arzneimittel:

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.

### 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. Für die intravitreale Injektion liegen Ziffern des einheitlichen Bewertungsmaßstabes EBM vor (entweder GOP 31371 / 36371 (rechtes Auge) oder GOP 31372 / 36372 (linkes Auge) oder GOP 31373 / 36373 (beide Augen)). Es bestehen jedoch zum Zeitpunkt des Beschlusses keine EBM-Ziffern für einen Teil der erforderlichen postoperativen Kontrollen, so dass die hierdurch entstehenden Kosten nicht quantifizierbar sind.

Kontrolluntersuchungen, wie z.B. Visuskontrollen, Funduskopie, Fluoreszeinangiographie, Spectral Domain Optische Kohärenz-Tomographie (SD-OCT), sind bei allen Therapieoptionen unerlässlich. Dabei ergeben sich bezüglich der entstehenden Kosten keine Unterschiede zwischen den Therapiealternativen.

Die Fachinformation von Aflibercept empfiehlt, das Behandlungsintervall nach 12 Monaten auf dem funktionellen und morphologischen Verlauf zu basieren. Das Kontrollintervall soll durch den behandelnden Arzt festgesetzt werden. Die Kosten für die morphologischen Untersuchungen, z.B. optische Kohärenz-Tomographie OCT, sind zum Zeitpunkt des Beschlusses nicht zu quantifizieren, da diese Untersuchungen bisher nicht im EBM abgebildet sind.

Aufgrund der individuellen Festlegung der Kontrollintervalle können bezüglich der entstehenden Kosten keine Unterschiede zwischen den Therapiealternativen angegeben werden.

### **3. Bürokratiekosten**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 14. November 2013 eingegangen am 15. November 2013 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 14. Januar 2014 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 16. Januar 2014 statt.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat im Zuge weiterführender Beratungen die zweckmäßige Vergleichstherapie modifiziert. Der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 17. März 2014 über die zweckmäßige Vergleichstherapie informiert.

Ein Dossier zur formalen Vorprüfung nach 5. Kapitel § 11 VerfO wurde durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer hat am 03. September 2014 das Dossier zur Nutzenbewertung beim G-BA fristgerecht eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 3. September 2014 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 12. Dezember 2014 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Dezember 2014 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Januar 2015.

Die mündliche Anhörung fand am 27. Januar 2015 statt.

Mit Schreiben vom 28. Januar 2015 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 13. Februar 2015 übermittelt.

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 24. Februar 2015 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 5. März 2015 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	14. Januar 2014	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. März 2014	Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	11. März 2014	Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	11. November 2014	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	20. Januar 2015	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	27. Januar 2015	Durchführung der mündlichen Anhörung und Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	2. Februar 2015 17. Februar 2015	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. Februar 2015	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	5. März 2015	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 5. März 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. Beschluss

# **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. - Aflibercept (neues Anwendungsgebiet)**

Vom 5. März 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 5. März 2015 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 24. Februar 2015 (BAnz AT 27.03.2015 B2), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Aflibercept in dem Anwendungsgebiet „Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschlusses“ gemäß dem Beschluss vom 20. März 2014 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:**

## **Aflibercept**

Beschluss vom: 5. März 2015  
In Kraft getreten am: 5. März 2015  
BAnz AT 14.04.2015 B6

### **Zugelassenes Anwendungsgebiet:**

Eylea® wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems (DMÖ).

### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems<sup>1</sup>:**

Ranibizumab

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Ranibizumab:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

<sup>1</sup> Es wird davon ausgegangen, dass Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems eine Beteiligung der Fovea aufweisen.

## Studienergebnisse nach Endpunkten<sup>2</sup>:

Endpunkt	Intervention		Kontrolle		Gruppen- unterschied
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Vergleich Studie</b>					<b>RR [95 %-KI] p-Wert</b>
<b>Mortalität</b>					
<b>Aflibercept vs. Laser</b>					
VISTA	152	0 (0 %)	154	1 (0,6 %)	0,34 [0,01; 8,23] k. A.
VIVID	135	4 (3,0 %)	133	1 (0,8 %)	3,94 [0,45; 34,80] k. A.
Metaanalyse (VISTA, VIVID)					1,54 [0,15; 15,99] p = 0,72
<b>Ranibizumab vs. Laser</b>					
RESTORE	115	2 (1,7 %)	110	2 (1,8 %)	0,96 [0,14; 6,67] k. A.
REVEAL	133	1 (0,8 %)	131	0 (0 %)	2,96 [0,12; 71,89] n. b.
Metaanalyse (RESTORE, REVEAL)					1,30 [0,25; 6,82] p = 0,758
<b>Indirekter Vergleich<sup>3,4</sup></b>					
Aflibercept vs. Ranibizumab (mit REVEAL)					1,18 [0,07; 20,70] p = 0,909
Aflibercept vs. Ranibizumab (ohne REVEAL)					1,61 [0,08; 33,70] k. A.
<b>Morbidität</b>					
<b>Verbesserung der Sehschärfe ≥ 10 ETDRS-Buchstaben</b>					
<b>Aflibercept vs. Laser</b>					
VISTA	151	88 (58,3 %)	154	30 (19,5 %)	2,99 [2,11; 4,24] p < 0,001
VIVID	135	72 (53,3 %)	132	34 (25,8 %)	2,07 [1,49; 2,88] p < 0,001
Metaanalyse (VISTA, VIVID)					2,48 [1,73; 3,56] p < 0,001
<b>Ranibizumab vs. Laser</b>					
RESTORE	115	43 (37,4 %)	110	17 (15,5 %)	2,42 [1,47; 3,98] p < 0,001
REVEAL	133	45 (33,8 %)	128	17 (13,3 %)	2,55 [1,54; 4,21] k. A.
Metaanalyse (RESTORE, REVEAL)					2,48 [1,74; 3,53] p < 0,001
<b>Indirekter Vergleich<sup>3,4</sup></b>					
Aflibercept vs. Ranibizumab (mit REVEAL)					1,00 [0,60; 1,65] k. A.
Aflibercept vs. Ranibizumab (ohne REVEAL)					1,02 [0,55; 1,89] k. A.

<sup>2</sup> Daten aus der Nutzenbewertung des IQWiG sowie dem Addendum zur Nutzenbewertung des IQWiG, soweit nicht anders angegeben.

<sup>3</sup> Adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher.

<sup>4</sup> Aufgrund der eingeschränkten Datenlage zur Studie REVEAL erfolgt die Darstellung sowohl für den gesamten Studienpool als auch für die Sensitivitätsanalyse (ohne REVEAL).

Endpunkt	Intervention		Kontrolle		Gruppen- unterschied
Vergleich Studie	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
<b>Verschlechterung der Sehschärfe <math>\geq</math> 10 ETDRS-Buchstaben</b>					
<b>Aflibercept vs. Laser</b>					
VISTA	151	2 (1,3 %)	154	26 (16,9 %)	0,08 [0,02; 0,32] k. A.
VIVID	135	3 (2,2 %)	132	21 (15,9 %)	0,14 [0,04; 0,46] k. A.
Metaanalyse (VISTA, VIVID)					0,11 [0,04; 0,27] p < 0,001
<b>Ranibizumab vs. Laser</b>					
RESTORE	115	4 (3,5 %)	110	14 (12,7 %)	0,27 [0,09; 0,80] k. A.
REVEAL	133	4 (3,0 %)	128	8 (6,3 %)	0,48 [0,15; 1,56] k. A.
Metaanalyse (RESTORE, REVEAL)					0,35 [0,16; 0,78] p < 0,01
<b>Indirekter Vergleich<sup>3,4</sup></b>					
Aflibercept vs. Ranibizumab (mit REVEAL)					0,31 [0,09; 1,04] k. A.
Aflibercept vs. Ranibizumab (ohne REVEAL)					0,40 [0,10; 1,66] k. A.
<b>Verbesserung der Sehschärfe <math>\geq</math> 15 ETDRS-Buchstaben</b>					
<b>Aflibercept vs. Laser</b>					
VISTA	151	47 (31,1 %)	154	12 (7,8 %)	3,99 [2,21; 7,23] k. A.
VIVID	135	45 (33,3 %)	132	12 (9,1 %)	3,67 [2,03; 6,61] k. A.
Metaanalyse (VISTA, VIVID)					3,83 [2,52; 5,81] p < 0,001
<b>Ranibizumab vs. Laser</b>					
RESTORE	115	26 (22,6 %)	110	9 (8,2 %)	2,76 [1,36; 5,63] p < 0,001
REVEAL	133	25 (18,8 %)	128	10 (7,8 %)	2,41 [1,20; 4,81] k. A.
Metaanalyse (RESTORE, REVEAL)					2,57 [1,57; 4,23] p < 0,001
<b>Indirekter Vergleich<sup>3,4</sup></b>					
Aflibercept vs. Ranibizumab (mit REVEAL)					1,49 [0,78; 2,84] k. A.
Aflibercept vs. Ranibizumab (ohne REVEAL)					1,38 [0,61; 3,16] k. A.
<b>Verschlechterung der Sehschärfe <math>\geq</math> 15 ETDRS-Buchstaben</b>					
<b>Aflibercept vs. Laser</b>					
VISTA	151	1 (0,7 %)	154	14 (9,1 %)	0,07 [0,01; 0,55] k. A.
VIVID	135	0 (0 %)	132	14 (10,6 %)	0,03 [0,00; 0,56] k. A.
Metaanalyse (VISTA, VIVID)					0,06 [0,01; 0,29] p < 0,001

Endpunkt	Intervention		Kontrolle		Gruppenunterschied		
Vergleich Studie	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert		
<b>Ranibizumab vs. Laser</b>							
RESTORE	115	1 (0,9 %)	110	9 (8,2 %)	0,11 [0,01; 0,83] k. A.		
REVEAL	133	2 (1,5 %)	128	5 (3,9 %)	0,38 [0,08; 1,95] k. A.		
Metaanalyse (RESTORE, REVEAL)					0,23 [0,07; 0,84] p = 0,03		
<b>Indirekter Vergleich<sup>3,4</sup></b>							
Aflibercept vs. Ranibizumab (mit REVEAL)					0,24 [0,03; 1,90] k. A.		
Aflibercept vs. Ranibizumab (ohne REVEAL)					0,53 [0,04; 7,27] k. A.		
Vergleich Studie	N <sup>5</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Änderung MW (SD)	N <sup>5</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Änderung MW (SD)	MWD [95 %-KI] p-Wert
<b>Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert (ETDRS-Buchstaben)</b>							
<b>Aflibercept vs. Laser</b>							
VISTA	151	59,4 (10,9)	10,7 (8,21)	154	59,7 (11,0)	0,2 (12,53)	10,5 [8,12; 12,88] p < 0,001
VIVID	135	58,8 (11,2)	10,7 (9,32)	132	60,8 (10,6)	1,2 (10,65)	9,5 [7,10; 11,90] p < 0,001
Metaanalyse (VISTA, VIVID)							10,00 [8,31; 11,69] k. A.
<b>Ranibizumab vs. Laser</b>							
RESTORE	115	64,7 (10,1)	6,8 (8,3)	110	62,6 (11,0)	0,9 (11,4)	5,9 [3,30; 8,50] p < 0,001
REVEAL	133	k. A.	6,6 (7,68)	128	k. A.	1,8 (8,27)	4,8 [2,86; 6,74] k. A.
Metaanalyse (RESTORE, REVEAL)							5,19 [3,64; 6,74] k. A.
<b>Indirekter Vergleich<sup>3,4</sup></b>							
Aflibercept vs. Ranibizumab (mit REVEAL)							4,81 [2,52; 7,11] k. A. <b>Hedges' g<sup>6</sup>:</b> 0,37 [0,12; 0,62]
Aflibercept vs. Ranibizumab (ohne REVEAL)							4,10 [1,00; 7,20] k. A.
<b>Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert (ETDRS-Buchstaben)</b>							
<b>Aflibercept vs. Laser<sup>7</sup></b>							
VISTA	151	59,4 (10,9)	9,4 (0,52)	154	59,7 (10,9)	1,3 (0,83)	8,1 [6,3; 10,0] p < 0,0001

<sup>5</sup> Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden; die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.

<sup>6</sup> Der Relevanzbewertung mithilfe des Hedges' g wird ein Schwellenwert von 0,2 zugrunde gelegt.

<sup>7</sup> Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.

Endpunkt	Intervention			Kontrolle			Gruppenunterschied
Vergleich Studie	N <sup>8</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Änderung MW (SD)	N <sup>5</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Änderung MW (SD)	MWD [95 %-KI] p-Wert
VIVID	135	58,8 (11,2)	8,2 (0,64)	132	60,8 (10,6)	1,1 (0,79)	7,1 [5,3; 8,9] p < 0,0001
Metaanalyse (VISTA, VIVID)							7,7 [6,4; 9,1] p < 0,0001
<b>Ranibizumab vs. Laser<sup>7</sup></b>							
RESTORE	115	k. A.	6,1 (6,4)	110	k. A.	0,8 (8,6)	5,4 [3,5; 7,4] p < 0,0001
REVEAL	133	k. A.	5,9 (6,0)	128	k. A.	1,4 (6,5)	k. A.
Metaanalyse (RESTORE, REVEAL)							4,8 [3,6; 6,0] p < 0,0001
<b>Indirekter Vergleich<sup>3,4,9</sup></b>							
Aflibercept vs. Ranibizumab (mit REVEAL)							2,95 [1,16; 4,73] k. A. <b>Hedges' g<sup>6</sup>:</b> 0,19 [-0,06; 0,44]
Aflibercept vs. Ranibizumab (ohne REVEAL)							2,44 [0,07; 4,81] k. A.
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)</b>							
<b>Aflibercept vs. Laser</b>							
VISTA	151	74,3 (17,1)	-0,3 (17,9)	154	73,5 (18,2)	-2,4 (17,6)	2,1 [-1,88; 6,08] k. A.
VIVID	135	68,0 (19,4)	4,3 (16,7)	132	71,3 (19,4)	2,8 (17,2)	1,5 [-2,57; 5,57] k. A.
Metaanalyse (VISTA, VIVID)							1,81 [-1,04; 4,65] k. A.
<b>Ranibizumab vs. Laser</b>							
RESTORE	115	k. A.	2,6 (k. A.)	110	k. A.	2,4 (k. A.)	k. A.
REVEAL	129	k. A.	-1,1 (12,7)	125	k. A.	1,0 (13,9)	-2,1 [-5,4; 1,2] k. A.
<b>Indirekter Vergleich<sup>3</sup></b>							
Aflibercept vs. Ranibizumab (ohne RESTORE) <sup>10</sup>							3,91 [-0,43; 8,25] k. A.
<b>Lebensqualität</b>							
<b>NEI VFQ-25 Gesamtscore</b>							
<b>Aflibercept vs. Laser</b>							
VISTA	147	70,5 (17,10)	6,8 (11,92)	151	68,7 (18,06)	4,8 (14,13)	2,0 [-0,97; 4,97] k. A.
VIVID	134	71,2 (17,84)	5,3 (10,87)	120	77,4 (15,16)	2,3 (10,06)	3,0 [0,41; 5,59] k. A.
Metaanalyse (VISTA, VIVID)							2,57 [0,62; 4,52]

<sup>8</sup> Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden; die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.

<sup>9</sup> Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers; Angabe des Hedges' g entsprechend der im Addendum zur Nutzenbewertung des IQWiG dargestellten Berechnung.

<sup>10</sup> Die Studie RESTORE wurde nicht für den indirekten Vergleich herangezogen, da Angaben zur Varianz fehlten.

							k. A.
Endpunkt	Intervention			Kontrolle			Gruppen- unterschied
Vergleich Studie	N <sup>5</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Ände- rung MW (SD)	N <sup>5</sup>	Stu- dien- beginn MW (SD)	Ände- rung MW (SD)	MWD [95 %-KI] p-Wert
<b>Ranibizumab vs. Laser</b>							
RESTORE	114	72,8 (16,9)	5,0 (13,0)	108	73,5 (18,2)	0,6 (12,6)	4,4 [1,0; 7,8] 0,014
REVEAL	k. A.						
<b>Indirekter Vergleich<sup>3</sup></b>							
Aflibercept vs. Ranibizumab (ohne REVEAL)							-1,83 [-5,73; 2,06] k. A.
Vergleich Studie	N	Patienten mit mind. einem Ereignis n (%)		N	Patienten mit mind. einem Ereignis n (%)		RR [95 %-KI] p-Wert
<b>Nebenwirkungen</b>							
<b>UE</b>							
<b>Aflibercept vs. Laser</b>							
VISTA	152	139 (91,4 %)		154	146 (94,8 %)		k. A.
VIVID	135	119 (88,1 %)		133	112 (84,2 %)		k. A.
<b>Ranibizumab vs. Laser</b>							
RESTORE	k. A.						
REVEAL	k. A.						
<b>SUE</b>							
<b>Aflibercept vs. Laser<sup>11</sup></b>							
VISTA	152	42 (27,6 %)		154	54 (35,1 %)		0,79 [0,56; 1,10] p = 0,210
VIVID	135	30 (22,2 %)		133	24 (18,0 %)		1,23 [0,76; 1,99] p = 0,498
<b>Ranibizumab vs. Laser</b>							
RESTORE	115	26 (22,6 %)		110	17 (15,5 %)		1,46 [0,84; 2,54] n. b.
REVEAL	133	21 (15,8 %)		128	19 (14,8 %)		1,06 [0,60; 1,88] k. A.
Metaanalyse (RESTORE, REVEAL)							1,25 [0,84; 1,87] p = 0,264
<b>Indirekter Vergleich<sup>3,4,11</sup></b>							
Aflibercept vs. Ranibizumab (mit REVEAL)							
VISTA vs. RESTORE und REVEAL							0,63 [0,37; 1,07] p = 0,088
VIVID vs. RESTORE und REVEAL							0,98 [0,53; 1,84] p = 0,949
Aflibercept vs. Ranibizumab (ohne REVEAL)							
VISTA vs. RESTORE							0,54 [0,28; 1,03] p = 0,064
VIVID vs. RESTORE							0,84 [0,40; 1,75]

<sup>11</sup> Da für den Endpunkt SUE ein Hinweis auf eine bedeutsame Heterogenität der Studien VISTA und VIVID vorlag (Q = 2,24; df = 1; p = 0,134; I<sup>2</sup> = 55 %), wurden die beiden Studien nicht metaanalytisch zusammengefasst und im indirekten Vergleich getrennt mit den Ranibizumab-Studien verglichen.

					p = 0,643
Endpunkt	Intervention		Kontrolle		Gruppen- unterschied
Vergleich Studie	N	Patienten mit mind. einem Ereignis n (%)	N	Patienten mit mind. einem Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
<b>Abbruch wegen UE</b>					
<b>Aflibercept vs. Laser</b>					
VISTA	152	3 (2,0 %)	154	4 (2,6 %)	0,76 [0,17; 3,34] k. A.
VIVID	135	4 (3,0 %)	133	8 (6,0 %)	0,49 [0,15; 1,60] n. b.
Metaanalyse (VISTA, VIVID)					0,58 [0,23; 1,46] p = 0,250
<b>Ranibizumab vs. Laser</b>					
RESTORE	115	7 (6,1 %)	110	6 (5,5 %)	1,12 [0,39; 3,22] p = 0,860
REVEAL	k. A.				
<b>Indirekter Vergleich<sup>3</sup></b>					
Aflibercept vs. Ranibizumab (ohne REVEAL)					0,52 [0,13; 2,11] p = 0,358
<b>Okulare UE</b>					
<b>Aflibercept vs. Laser</b>					
VISTA	152	87 (57,2 %)	154	103 (66,9 %)	0,86 [0,72; 1,02] k. A.
VIVID	135	80 (59,3 %)	133	82 (61,7 %)	0,96 [0,79; 1,17] k. A.
Metaanalyse (VISTA, VIVID)					0,90 [0,79; 1,03] p = 0,12
<b>Ranibizumab vs. Laser</b>					
RESTORE	115	49 (42,6 %)	110	43 (39,1 %)	1,09 [0,80; 1,49]; k. A.
REVEAL	k. A.				
<b>Indirekter Vergleich<sup>3</sup></b>					
Aflibercept vs. Ranibizumab (ohne REVEAL)					0,83 [0,59; 1,16] k. A.
<b>Okulare SUE</b>					
<b>Aflibercept vs. Laser</b>					
VISTA	152	2 (1,3 %)	154	6 (3,9 %)	0,34 [0,07; 1,65] k. A.
VIVID	135	3 (2,2 %)	133	6 (4,5 %)	0,49 [0,13; 1,93] k. A.
Metaanalyse (VISTA, VIVID)					0,42 [0,15; 1,18] p = 0,10
<b>Ranibizumab vs. Laser</b>					
RESTORE	115	0 (0 %)	110	2 (1,8 %)	0,19 [0,01; 3,94] k. A.
REVEAL	k. A.				
<b>Indirekter Vergleich<sup>3</sup></b>					
Aflibercept vs. Ranibizumab (ohne REVEAL)					2,19 [0,09; 53,62] k. A.
Endpunkt	Intervention		Kontrolle		Gruppen- unterschied

Vergleich Studie	N	Patienten mit mind. einem Ereignis n (%)	N	Patienten mit mind. einem Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
<b>Abbruch wegen okularer UE</b>					
<b>Aflibercept vs. Laser</b>					
VISTA	152	0 (0 %)	154	0 (0 %)	k. A.
VIVID	135	0 (0 %)	133	4 (3,0 %)	0,11 [0,01; 2,01] p = 0,044
<b>Ranibizumab vs. Laser</b>					
RESTORE	115	0 (0 %)	110	3 (2,7 %)	0,14 [0,01; 2,62] p = 0,079
REVEAL	k. A.				
<b>Indirekter Vergleich<sup>3</sup></b>					
Aflibercept vs. Ranibizumab (ohne REVEAL)					0,79 [0,02; 36,73] p = 0,902

Verwendete Abkürzungen: BCVA: bestkorrigierte Sehschärfe; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; EQ-5D-VAS: Euro-QoL-5D visuelle Analogskala; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; n. b.: nicht berechnet; NEI VFQ-25: National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis

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

Anzahl (Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems):  
ca. 128.350 – 132.360 Patienten

## 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: 21. Januar 2015):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002392/WC500135815.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002392/WC500135815.pdf)

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

Die applizierenden Ärzte haben die entsprechend des EPAR geforderten und vom pharmazeutischen Unternehmer zur Verfügung zu stellenden Informationen zu berücksichtigen (vgl. EPAR, S. 77 f., unter folgendem Link: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/002392/WC500172846.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002392/WC500172846.pdf)).

## 4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Aflibercept Erstes Jahr	5 Injektionen im Monatsabstand, danach alle 2 Monate	8	1	8
Aflibercept Folgejahre	Verlängerung des Injektionsabstandes in Abhängigkeit vom Krankheitsverlauf	0 <sup>12</sup> -6	1	0-6
Ranibizumab Erstes Jahr	Monatliche Injektionen, bis maximaler Visus erreicht und/oder keine An-	3-12	1	3-12

<sup>12</sup> Im Fall des 12-monatigen Fortbestehens eines stabilen Verlaufsberichtes aus dem vorangegangenen Behandlungsjahr fallen im Folgejahr keine weiteren Injektionen an.

	zeichen von Krankheitsaktivität; Weiterbehandlung bei auf Basis der Krankheitsaktivität, gemessen anhand der Sehschärfe und/oder morphologischer Kriterien			
Ranibizumab Folgejahre	Weiterbehandlung bei auf Basis der Krankheitsaktivität, gemessen anhand der Sehschärfe und/oder morphologischer Kriterien	0 <sup>12</sup> -12	1	0-12

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (mg)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Packungen)
Aflibercept	2	4	Erstes Jahr: 8 Folgejahre: 0 - 6
Ranibizumab	0,5	2,3	Erstes Jahr: 3 - 12 Folgejahre: 0 - 12

Kosten:

**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Aflibercept	1101,77 €	1039,61 € [1,77 € <sup>13</sup> ; 60,39 € <sup>14</sup> ]
Ranibizumab	1262,96 €	1191,87 € [1,77 € <sup>13</sup> ; 69,32 € <sup>14</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2015

**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:**

<sup>13</sup> Rabatt nach § 130 SGB V

<sup>14</sup> Rabatt nach § 130a SGB V

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit <sup>15</sup>	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Aflibercept	Intravitreale Injektion und Kontrolluntersuchungen	Nicht quantifizierbar <sup>16,17,18,19</sup>	Erstes Jahr: 8 Folgejahre: 0 - 6	Nicht quantifizierbar
Ranibizumab	Intravitreale Injektion und Kontrolluntersuchungen	Nicht quantifizierbar <sup>16,17,19</sup>	Erstes Jahr: 3 - 12 Folgejahre: 0 - 12	Nicht quantifizierbar

### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient <sup>20</sup>
Aflibercept	Erstes Jahr: 8 316,88 € Folgejahre: 0 € - 6 237,66 €
Ranibizumab	Erstes Jahr: 3 575,61 € - 14 302,44 € Folgejahre: 0 € - 14 302,44 €

<sup>15</sup> Gemäß einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM). Orientierungspunktwert des Jahres 2015: 10,2718 Cent.

<sup>16</sup> EBM-Ziffern für die intravitreale Injektion: entweder GOP 31371 / 36371 (rechtes Auge) oder GOP 31372 / 36372 (linkes Auge) oder GOP 31373 / 36373 (beide Augen).

<sup>17</sup> Für einen Teil der postoperativen Kontrollen liegen keine EBM-Ziffern vor.

<sup>18</sup> Die Fachinformation von Aflibercept empfiehlt das Behandlungsintervall nach 12 Monaten auf den funktionellen und morphologischen Verlauf zu basieren (Stand: August 2014). 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 nicht zu quantifizieren, da nicht im EBM abgebildet.

<sup>19</sup> Visuskontrollen sind in der Grundpauschale enthalten.

<sup>20</sup> Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen nicht quantifizierbar.

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 5. März 2015 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 5. März 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Anhang**

### **6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



**Bundesministerium für Gesundheit**

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln  
mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Aflibercept (neues Anwendungsgebiet)**

Vom 5. März 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 5. März 2015 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 24. Februar 2015 (BANz AT 27.03.2015 B2), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Aflibercept in dem Anwendungsgebiet „Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschlusses“ gemäß dem Beschluss vom 20. März 2014 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

**Aflibercept**

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Eylea® wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischer Makulaödems (DMÖ).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems<sup>1</sup>:

Ranibizumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Ranibizumab:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten<sup>2</sup>:

Endpunkt	Intervention		Kontrolle		Gruppenunterschied
Vergleich Studie	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
<b>Mortalität</b>					
<b>Aflibercept vs. Laser</b>					
VISTA	152	0 (0 %)	154	1 (0,6 %)	0,34 [0,01; 8,23] k. A.
VIVID	135	4 (3,0 %)	133	1 (0,8 %)	3,94 [0,45; 34,80] k. A.
Metaanalyse (VISTA, VIVID)					1,54 [0,15; 15,99] p = 0,72
<b>Ranibizumab vs. Laser</b>					
RESTORE	115	2 (1,7 %)	110	2 (1,8 %)	0,96 [0,14; 6,67] k. A.

<sup>1</sup> Es wird davon ausgegangen, dass Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems eine Beteiligung der Fovea aufweisen.

<sup>2</sup> Daten aus der Nutzenbewertung des IQWiG sowie dem Addendum zur Nutzenbewertung des IQWiG, soweit nicht anders angegeben.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



Endpunkt	Intervention		Kontrolle		Gruppenunterschied
REVEAL	133	1 (0,8 %)	131	0 (0 %)	2,96 [0,12; 71,89] n. b.
Metaanalyse (RESTORE, REVEAL)					1,30 [0,25; 6,82] p = 0,758
Indirekter Vergleich <sup>3, 4</sup>					
Aflibercept vs. Ranibizumab (mit REVEAL)					1,18 [0,07; 20,70] p = 0,909
Aflibercept vs. Ranibizumab (ohne REVEAL)					1,61 [0,08; 33,70] k. A.
Morbidität					
Verbesserung der Sehschärfe $\geq$ 10 ETDRS-Buchstaben					
Aflibercept vs. Laser					
VISTA	151	88 (58,3 %)	154	30 (19,5 %)	2,99 [2,11; 4,24] p < 0,001
VIVID	135	72 (53,3 %)	132	34 (25,8 %)	2,07 [1,49; 2,88] p < 0,001
Metaanalyse (VISTA, VIVID)					2,48 [1,73; 3,56] p < 0,001
Ranibizumab vs. Laser					
RESTORE	115	43 (37,4 %)	110	17 (15,5 %)	2,42 [1,47; 3,98] p < 0,001
REVEAL	133	45 (33,8 %)	128	17 (13,3 %)	2,55 [1,54; 4,21] k. A.
Metaanalyse (RESTORE, REVEAL)					2,48 [1,74; 3,53] p < 0,001
Indirekter Vergleich <sup>3, 4</sup>					
Aflibercept vs. Ranibizumab (mit REVEAL)					1,00 [0,60; 1,65] k. A.
Aflibercept vs. Ranibizumab (ohne REVEAL)					1,02 [0,55; 1,89] k. A.

<sup>3</sup> Adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher.

<sup>4</sup> Aufgrund der eingeschränkten Datenlage zur Studie REVEAL erfolgt die Darstellung sowohl für den gesamten Studienpool als auch für die Sensitivitätsanalyse (ohne REVEAL).



Endpunkt	Intervention	Kontrolle	Gruppenunterschied
<b>Verschlechterung der Sehschärfe <math>\geq</math> 10 ETDRS-Buchstaben</b>			
<b>Aflibercept vs. Laser</b>			
VISTA	151 2 (1,3 %)	154 26 (16,9 %)	0,08 [0,02; 0,32] k. A.
VIVID	135 3 (2,2 %)	132 21 (15,9 %)	0,14 [0,04; 0,46] k. A.
Metaanalyse (VISTA, VIVID)			0,11 [0,04; 0,27] p < 0,001
<b>Ranibizumab vs. Laser</b>			
RESTORE	115 4 (3,5 %)	110 14 (12,7 %)	0,27 [0,09; 0,80] k. A.
REVEAL	133 4 (3,0 %)	128 8 (6,3 %)	0,48 [0,15; 1,56] k. A.
Metaanalyse (RESTORE, REVEAL)			0,35 [0,16; 0,78] p < 0,01
<b>Indirekter Vergleich<sup>3, 4</sup></b>			
Aflibercept vs. Ranibizumab (mit REVEAL)			0,31 [0,09; 1,04] k. A.
Aflibercept vs. Ranibizumab (ohne REVEAL)			0,40 [0,10; 1,66] k. A.
<b>Verbesserung der Sehschärfe <math>\geq</math> 15 ETDRS-Buchstaben</b>			
<b>Aflibercept vs. Laser</b>			
VISTA	151 47 (31,1 %)	154 12 (7,8 %)	3,99 [2,21; 7,23] k. A.
VIVID	135 45 (33,3 %)	132 12 (9,1 %)	3,67 [2,03; 6,61] k. A.
Metaanalyse (VISTA, VIVID)			3,83 [2,52; 5,81] p < 0,001
<b>Ranibizumab vs. Laser</b>			
RESTORE	115 26 (22,6 %)	110 9 (8,2 %)	2,76 [1,36; 5,63] p < 0,001
REVEAL	133 25 (18,8 %)	128 10 (7,8 %)	2,41 [1,20; 4,81] k. A.



Endpunkt	Intervention		Kontrolle		Gruppenunterschied		
Metaanalyse (RESTORE, REVEAL)					2,57 [1,57; 4,23] p < 0,001		
Indirekter Vergleich <sup>3, 4</sup>							
Aflibercept vs. Ranibizumab (mit REVEAL)					1,49 [0,78; 2,84] k. A.		
Aflibercept vs. Ranibizumab (ohne REVEAL)					1,38 [0,61; 3,16] k. A.		
Verschlechterung der Sehschärfe ≥ 15 ETDRS-Buchstaben							
Aflibercept vs. Laser							
VISTA	151	1 (0,7 %)	154	14 (9,1 %)	0,07 [0,01; 0,55] k. A.		
VIVID	135	0 (0 %)	132	14 (10,6 %)	0,03 [0,00; 0,56] k. A.		
Metaanalyse (VISTA, VIVID)					0,06 [0,01; 0,29] p < 0,001		
Ranibizumab vs. Laser							
RESTORE	115	1 (0,9 %)	110	9 (8,2 %)	0,11 [0,01; 0,83] k. A.		
REVEAL	133	2 (1,5 %)	128	5 (3,9 %)	0,38 [0,08; 1,95] k. A.		
Metaanalyse (RESTORE, REVEAL)					0,23 [0,07; 0,84] p = 0,03		
Indirekter Vergleich <sup>3, 4</sup>							
Aflibercept vs. Ranibizumab (mit REVEAL)					0,24 [0,03; 1,90] k. A.		
Aflibercept vs. Ranibizumab (ohne REVEAL)					0,53 [0,04; 7,27] k. A.		
Vergleich Studie	N <sup>5</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Änderung MW (SD)	N <sup>5</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Änderung MW (SD)	MWD [95 %-KI] p-Wert
Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert (ETDRS-Buchstaben)							
Aflibercept vs. Laser							
VISTA	151	59,4 (10,9)	10,7 (8,21)	154	59,7 (11,0)	0,2 (12,53)	10,5 [8,12; 12,88] p < 0,001
VIVID	135	58,8 (11,2)	10,7 (9,32)	132	60,8 (10,6)	1,2 (10,65)	9,5 [7,10; 11,90] p < 0,001

<sup>5</sup> Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden; die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.



Endpunkt	Intervention			Kontrolle			Gruppenunterschied
Metaanalyse (VISTA, VIVID)							10,00 [8,31; 11,69] k. A.
Ranibizumab vs. Laser							
RESTORE	115	64,7 (10,1)	6,8 (8,3)	110	62,6 (11,0)	0,9 (11,4)	5,9 [3,30; 8,50] p < 0,001
REVEAL	133	k. A.	6,6 (7,68)	128	k. A.	1,8 (8,27)	4,8 [2,86; 6,74] k. A.
Metaanalyse (RESTORE, REVEAL)							5,19 [3,64; 6,74] k. A.
Indirekter Vergleich <sup>3, 4</sup>							
Aflibercept vs. Ranibizumab (mit REVEAL)							4,81 [2,52; 7,11] k. A. Hedges'g <sup>6</sup> : 0,37 [0,12; 0,62]
Aflibercept vs. Ranibizumab (ohne REVEAL)							4,10 [1,00; 7,20] k. A.
Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert (ETDRS-Buchstaben)							
Aflibercept vs. Laser <sup>7</sup>							
VISTA	151	59,4 (10,9)	9,4 (0,52)	154	59,7 (10,9)	1,3 (0,83)	8,1 [6,3; 10,0] p < 0,0001
VIVID	135	58,8 (11,2)	8,2 (0,64)	132	60,8 (10,6)	1,1 (0,79)	7,1 [5,3; 8,9] p < 0,0001
Metaanalyse (VISTA, VIVID)							7,7 [6,4; 9,1] p < 0,0001
Ranibizumab vs. Laser <sup>7</sup>							
RESTORE	115	k. A.	6,1 (6,4)	110	k. A.	0,8 (8,6)	5,4 [3,5; 7,4] p < 0,0001
REVEAL	133	k. A.	5,9 (6,0)	128	k. A.	1,4 (6,5)	k. A.
Metaanalyse (RESTORE, REVEAL)							4,8 [3,6; 6,0] p < 0,0001
Indirekter Vergleich <sup>3, 4, 9</sup>							

<sup>6</sup> Der Relevanzbewertung mithilfe des Hedges'g wird ein Schwellenwert von 0,2 zugrunde gelegt.

<sup>7</sup> Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.

<sup>9</sup> Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers; Angabe des Hedges'g entsprechend der im Addendum zur Nutzenbewertung des IQWiG dargestellten Berechnung.



Endpunkt	Intervention			Kontrolle			Gruppenunterschied	
Aflibercept vs. Ranibizumab (mit REVEAL)								2,95 [1,16; 4,73] k. A. Hedges'g <sup>6</sup> : 0,19 [-0,06; 0,44]
Aflibercept vs. Ranibizumab (ohne REVEAL)								2,44 [0,07; 4,81] k. A.
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)								
Aflibercept vs. Laser								
VISTA	151	74,3 (17,1)	-0,3 (17,9)	154	73,5 (18,2)	-2,4 (17,6)	2,1 [-1,88; 6,08] k. A.	
VIVID	135	68,0 (19,4)	4,3 (16,7)	132	71,3 (19,4)	2,8 (17,2)	1,5 [-2,57; 5,57] k. A.	
Metaanalyse (VISTA, VIVID)								1,81 [-1,04; 4,65] k. A.
Ranibizumab vs. Laser								
RESTORE	115	k. A.	2,6 (k. A.)	110	k. A.	2,4 (k. A.)	k. A.	
REVEAL	129	k. A.	-1,1 (12,7)	125	k. A.	1,0 (13,9)	-2,1 [-5,4; 1,2] k. A.	
Indirekter Vergleich <sup>3</sup>								
Aflibercept vs. Ranibizumab (ohne RESTORE) <sup>10</sup>								3,91 [-0,43; 8,25] k. A.
Lebensqualität								
NEI VFQ-25 Gesamtscore								
Aflibercept vs. Laser								
VISTA	147	70,5 (17,10)	6,8 (11,92)	151	68,7 (18,06)	4,8 (14,13)	2,0 [-0,97; 4,97] k. A.	
VIVID	134	71,2 (17,84)	5,3 (10,87)	120	77,4 (15,16)	2,3 (10,06)	3,0 [0,41; 5,59] k. A.	
Metaanalyse (VISTA, VIVID)								2,57 [0,62; 4,52] k. A.
Ranibizumab vs. Laser								
RESTORE	114	72,8 (16,9)	5,0 (13,0)	108	73,5 (18,2)	0,6 (12,6)	4,4 [1,0; 7,8] 0,014	
REVEAL	k. A.							
Indirekter Vergleich <sup>3</sup>								
Aflibercept vs. Ranibizumab (ohne REVEAL)								-1,83 [-5,73; 2,06] k. A.

<sup>10</sup> Die Studie RESTORE wurde nicht für den indirekten Vergleich herangezogen, da Angaben zur Varianz fehlten.



Endpunkt	Intervention		Kontrolle		Gruppenunterschied RR [95 %-KI] p-Wert
	Vergleich Studie	N	Patienten mit mind. einem Ereignis n (%)	N	
Nebenwirkungen					
UE					
Aflibercept vs. Laser					
VISTA	152	139 (91,4 %)	154	146 (94,8 %)	k. A.
VIVID	135	119 (88,1 %)	133	112 (84,2 %)	k. A.
Ranibizumab vs. Laser					
RESTORE					k. A.
REVEAL					k. A.
SUE					
Aflibercept vs. Laser <sup>11</sup>					
VISTA	152	42 (27,6 %)	154	54 (35,1 %)	0,79 [0,56; 1,10] p = 0,210
VIVID	135	30 (22,2 %)	133	24 (18,0 %)	1,23 [0,76; 1,99] p = 0,498
Ranibizumab vs. Laser					
RESTORE	115	26 (22,6 %)	110	17 (15,5 %)	1,46 [0,84; 2,54] n. b.
REVEAL	133	21 (15,8 %)	128	19 (14,8 %)	1,06 [0,60; 1,88] k. A.
Metaanalyse (RESTORE, REVEAL)					1,25 [0,84; 1,87] p = 0,264
Indirekter Vergleich <sup>3, 4, 11</sup>					
Aflibercept vs. Ranibizumab (mit REVEAL)					
VISTA vs. RESTORE und REVEAL					0,63 [0,37; 1,07] p = 0,088
VIVID vs. RESTORE und REVEAL					0,98 [0,53; 1,84] p = 0,949
Aflibercept vs. Ranibizumab (ohne REVEAL)					
VISTA vs. RESTORE					0,54 [0,28; 1,03] p = 0,064
VIVID vs. RESTORE					0,84 [0,40; 1,75] p = 0,643
Abbruch wegen UE					

<sup>11</sup> Da für den Endpunkt SUE ein Hinweis auf eine bedeutsame Heterogenität der Studien VISTA und VIVID vorlag (Q = 2,24; df = 1; p = 0,134; I<sup>2</sup> = 55 %), wurden die beiden Studien nicht metaanalytisch zusammengefasst und im indirekten Vergleich getrennt mit den Ranibizumab-Studien verglichen.



Endpunkt	Intervention		Kontrolle		Gruppenunterschied
<b>Aflibercept vs. Laser</b>					
VISTA	152	3 (2,0 %)	154	4 (2,6 %)	0,76 [0,17; 3,34] k. A.
VIVID	135	4 (3,0 %)	133	8 (6,0 %)	0,49 [0,15; 1,60] n. b.
Metaanalyse (VISTA, VIVID)					0,58 [0,23; 1,46] p = 0,250
<b>Ranibizumab vs. Laser</b>					
RESTORE	115	7 (6,1 %)	110	6 (5,5 %)	1,12 [0,39; 3,22] p = 0,860
REVEAL	k. A.				
<b>Indirekter Vergleich<sup>3</sup></b>					
Aflibercept vs. Ranibizumab (ohne REVEAL)					0,52 [0,13; 2,11] p = 0,358
<b>Okulare UE</b>					
<b>Aflibercept vs. Laser</b>					
VISTA	152	87 (57,2 %)	154	103 (66,9 %)	0,86 [0,72; 1,02] k. A.
VIVID	135	80 (59,3 %)	133	82 (61,7 %)	0,96 [0,79; 1,17] k. A.
Metaanalyse (VISTA, VIVID)					0,90 [0,79; 1,03] p = 0,12
<b>Ranibizumab vs. Laser</b>					
RESTORE	115	49 (42,6 %)	110	43 (39,1 %)	1,09 [0,80; 1,49]; k. A.
REVEAL	k. A.				
<b>Indirekter Vergleich<sup>3</sup></b>					
Aflibercept vs. Ranibizumab (ohne REVEAL)					0,83 [0,59; 1,16] k. A.
<b>Okulare SUE</b>					
<b>Aflibercept vs. Laser</b>					
VISTA	152	2 (1,3 %)	154	6 (3,9 %)	0,34 [0,07; 1,65] k. A.
VIVID	135	3 (2,2 %)	133	6 (4,5 %)	0,49 [0,13; 1,93] k. A.
Metaanalyse (VISTA, VIVID)					0,42 [0,15; 1,18] p = 0,10



Endpunkt	Intervention		Kontrolle		Gruppenunterschied
Ranibizumab vs. Laser					
RESTORE	115	0 (0 %)	110	2 (1,8 %)	0,19 [0,01; 3,94] k. A.
REVEAL	k. A.				
Indirekter Vergleich <sup>3</sup>					
Aflibercept vs. Ranibizumab (ohne REVEAL)					2,19 [0,09; 53,62] k. A.
Abbruch wegen okularer UE					
Aflibercept vs. Laser					
VISTA	152	0 (0 %)	154	0 (0 %)	k. A.
VIVID	135	0 (0 %)	133	4 (3,0 %)	0,11 [0,01; 2,01] p = 0,044
Ranibizumab vs. Laser					
RESTORE	115	0 (0 %)	110	3 (2,7 %)	0,14 [0,01; 2,62] p = 0,079
REVEAL	k. A.				
Indirekter Vergleich <sup>3</sup>					
Aflibercept vs. Ranibizumab (ohne REVEAL)					0,79 [0,02; 36,73] p = 0,902

Verwendete Abkürzungen: BCVA: bestkorrigierte Sehschärfe; ETRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; EQ-5D-VAS: Euro-QoL-5D visuelle Analogskala; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; n. b.: nicht berechnet; NEI VFQ-25: National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; (S)UE: (schwerwiegendes unerwünschtes) Ereignis

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

Anzahl (Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems): 128 350 – 132 360 Patienten

## 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: 21. Januar 2015): [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002392/WC500135815.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002392/WC500135815.pdf)

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

Die applizierenden Ärzte haben die entsprechend des EPAR geforderten und vom pharmazeutischen Unternehmer zur Verfügung zu stellenden Informationen zu berücksichtigen (vgl. EPAR, S. 77 f., unter folgendem Link: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/002392/WC500172846.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002392/WC500172846.pdf)).



#### 4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Aflibercept Erstes Jahr	5 Injektionen im Monatsabstand, danach alle 2 Monate	8	1	8
Aflibercept Folgejahre	Verlängerung des Injektionsabstandes in Abhängigkeit vom Krankheitsverlauf	0 <sup>12</sup> – 6	1	0 – 6
Ranibizumab Erstes Jahr	Monatliche Injektionen, bis maximaler Visus erreicht und/oder keine Anzeichen von Krankheitsaktivität; Weiterbehandlung auf Basis der Krankheitsaktivität, gemessen anhand der Sehschärfe und/oder morphologischer Kriterien	3 – 12	1	3 – 12
Ranibizumab Folgejahre	Weiterbehandlung auf Basis der Krankheitsaktivität, gemessen anhand der Sehschärfe und/oder morphologischer Kriterien	0 <sup>12</sup> – 12	1	0 – 12

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (mg)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Packungen)
Aflibercept	2	4	Erstes Jahr: 8 Folgejahre: 0 – 6
Ranibizumab	0,5	2,3	Erstes Jahr: 3 – 12 Folgejahre: 0 – 12

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Aflibercept	1 101,77 €	1 039,61 € [1,77 € <sup>13</sup> ; 60,39 € <sup>14</sup> ]
Ranibizumab	1 262,96 €	1 191,87 € [1,77 € <sup>13</sup> ; 69,32 € <sup>14</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit <sup>15</sup>	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Aflibercept	Intravitreale Injektion und Kontrolluntersuchungen	Nicht quantifizierbar <sup>16, 17, 18, 19</sup>	Erstes Jahr: 8 Folgejahre: 0 – 6	Nicht quantifizierbar
Ranibizumab	Intravitreale Injektion und Kontrolluntersuchungen	Nicht quantifizierbar <sup>16, 17, 19</sup>	Erstes Jahr: 3 – 12 Folgejahre: 0 – 12	Nicht quantifizierbar

<sup>12</sup> Im Fall des 12-monatigen Fortbestehens eines stabilen Verlaufsberichtes aus dem vorangegangenen Behandlungsjahr fallen im Folgejahr keine weiteren Injektionen an.

<sup>13</sup> Rabatt nach § 130 SGB V.

<sup>14</sup> Rabatt nach § 130a SGB V.

<sup>15</sup> Gemäß einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM). Orientierungswert des Jahres 2015: 10,2718 Cent.

<sup>16</sup> EBM-Ziffern für die intravitreale Injektion: entweder GOP 31371/36371 (rechtes Auge) oder GOP 31372/36372 (linkes Auge) oder GOP 31373/36373 (beide Augen).

<sup>17</sup> Für einen Teil der postoperativen Kontrollen liegen keine EBM-Ziffern vor.

<sup>18</sup> Die Fachinformation von Aflibercept empfiehlt das Behandlungsintervall nach 12 Monaten auf den funktionellen und morphologischen Verlauf zu basieren (Stand: August 2014). 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 nicht zu quantifizieren, da nicht im EBM abgebildet.

<sup>19</sup> Visuskontrollen sind in der Grundpauschale enthalten.



Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient <sup>20</sup>
Aflibercept	Erstes Jahr: 8 316,88 € Folgejahre: 0 € – 6 237,66 €
Ranibizumab	Erstes Jahr: 3 575,61 € – 14 302,44 € Folgejahre: 0 € – 14 302,44 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 5. März 2015 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 5. März 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

<sup>20</sup> Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen nicht quantifizierbar.

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 3. September 2014 ein Dossier zum Wirkstoff Aflibercept eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Dezember 2014 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*wird analog der Tragenden Gründe eingefügt*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

## **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## **1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**

Sie sind hier:

- [Startseite](#) /
- [Informationsarchiv](#) /
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V](#) /
- [Aflibercept \(Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems\)](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Aflibercept (Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems)

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Aflibercept
- **Handelsname:** Eylea®
- **Therapeutisches Gebiet:** Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (Augenerkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bayer Vital GmbH

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.09.2014
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.12.2014
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.01.2015
- **Beschlussfassung:** Anfang März 2015
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 Verfo G-BA.

Für die Nutzenbewertung werden die nach der Verfahrensordnung des G-BA 5. Kapitel § 17 Abs. 1 Satz 5 Verfo als erforderlich bezeichneten angeforderten Angaben vom pharmazeutischen Unternehmer berücksichtigt.

## Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2014-09-15-D-137)

- [Modul 1 \(422.6 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-642/2014-09-02_Modul1_Aflibercept.pdf)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-642/2014-09-02\\_Modul1\\_Aflibercept.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-642/2014-09-02_Modul1_Aflibercept.pdf))
- [Modul 2 \(150.9 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-643/2014-09-02_Modul2_Aflibercept.pdf)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-643/2014-09-02\\_Modul2\\_Aflibercept.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-643/2014-09-02_Modul2_Aflibercept.pdf))
- [Modul 3 \(1.5 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-644/2014-09-02_Modul3C_Aflibercept.pdf)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-644/2014-09-02\\_Modul3C\\_Aflibercept.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-644/2014-09-02_Modul3C_Aflibercept.pdf))
- [Modul 4 \(18.8 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-645/2014-09-02_Modul4C_Aflibercept.pdf)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-645/2014-09-02\\_Modul4C\\_Aflibercept.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-645/2014-09-02_Modul4C_Aflibercept.pdf))
- [Unterlage nach 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO \(70.6 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-646/Unterlage-nach-5Kapitel.pdf)  
(<http://www.g-ba.de/downloads/92-975-646/Unterlage-nach-5Kapitel.pdf>)

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(731.0 kB, PDF\)](https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-139/2014-12-15_Info-zur-zVT_Aflibercept_nAWG.pdf) ([https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-139/2014-12-15\\_Info-zur-zVT\\_Aflibercept\\_nAWG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-139/2014-12-15_Info-zur-zVT_Aflibercept_nAWG.pdf))

## Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Aflibercept (Eylea®) (neues Anwendungsgebiet vom 6. August 2014)

Eylea® wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems (DMÖ).

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems ist:

- Bei Beteiligung der Fovea:  
Ranibizumab
- Ohne Beteiligung der Fovea:  
Fokal/grid-Laserfotokoagulation

Es wird vorausgesetzt, dass ein klinisch signifikantes Makulaödem nach ETDRS-Kriterien vorliegt.

Stand der Information: März 2014

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen*

*Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).*

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.12.2014 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(786.3 kB, PDF\)](#)

([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-647/AfliberceptnAWG\\_2014-09-15\\_D-137\\_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-647/AfliberceptnAWG_2014-09-15_D-137_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf))

## Stellungnahmeverfahren

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.01.2015
- Mündliche Anhörung: 27.01.2015

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Aflibercept - 2014-09-15-D-137*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155.5 kB, Word\)](#)

([http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14\\_AnIII\\_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc))

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.01.2015** elektronisch an den G-BA ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Aflibercept - 2014-09-15-*

D-137) zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 27.01.2015 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 19.01.2015 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang März 2015). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

## Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- [Verfahren vom 15.12.2012 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)  
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/50/>)
- [Verfahren vom 01.03.2013 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)  
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/61/>)
- [Verfahren vom 01.10.2013 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)  
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/83/>)

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

nach § 91 SGB V



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

---

Mündliche Anhörung am 27.01.2015 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Aflibercept (neues AWG)**

Stand: 20.01.2015

### Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup> Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Bayer Vital GmbH	02.01.2015
Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) Retinologische Gesellschaft (RG), Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.	05.01.2015
PharmAllergan GmbH	05.01.2015
Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa)	05.01.2015
Novartis Pharma GmbH	05.01.2015

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Bayer Vital GmbH	Hr. Dr. Bussfeld Fr. Dr. Dietze Hr. Dr. Schwenke Fr. Appelrath
Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) Retinologische Gesellschaft (RG), Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V	Hr. Prof. Bornfeld Hr. Prof. Ziemssen
PharmAllergan GmbH	Hr. Maier Hr. Lindemann
Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa)	Hr. Dr. Rasch Hr. Dr. Werner
Novartis Pharma GmbH	Hr. Dr. Rose Hr. Dr. Wasmuth

#### 4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>Bayer Vital GmbH</b>						
Hr. Dr. Bussfeld	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Dietze	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Schwenke	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Fr. Appelrath	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)</b>						
<b>Retinologische Gesellschaft (RG), Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V</b>						
Hr. Dr. Bornfeld	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	nein
Hr. Prof. Ziemssen	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>PharmAllergan GmbH</b>						
Herr Maier	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Lindemann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa)</b>						
Hr. Dr. Werner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>Novartis Pharma GmbH</b>						
Hr. Dr. Wasmuth	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Rose	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

## **5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens**

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### **5.1 Stellungnahme der Bayer Vital GmbH**

Datum	02.01.2015
Stellungnahme zu	Aflibercept (Eylea®) in der Indikation Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems
Stellungnahme von	Bayer Vital GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Vorbemerkung</b></p> <p>Im Folgenden wird BAYER zu generellen bzw. spezifischen Aspekten der IQWiG-Bewertung Stellung nehmen. Insgesamt hält BAYER an den im Rahmen des Nutzendossiers getroffenen Aussagen fest:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Das Anwendungsgebiet „Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems“ deckt ausschließlich Patienten mit fovealer Beteiligung ab.</li><li>• Für dieses Anwendungsgebiet ist ein Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber Ranibizumab auf Basis des durchgeführten indirekten Vergleichs belegt (Ausmaß: nicht quantifizierbar).</li></ul> <p><b>Anmerkungen zur Aufteilung des Anwendungsgebietes</b></p> <p>Der G-BA hat das hier relevante Anwendungsgebiet von Aflibercept „Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems“ in zwei Patientengruppen unterteilt, für die jeweils separat eine zweckmäßige Vergleichstherapie benannt wurde. BAYER hat bereits in seinem Nutzendossier ausführlich dargestellt, warum die Subgruppe bestehend aus Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems ohne foveale Beteiligung nicht existiert. Das IQWiG hält die von BAYER vorgebrachte Argumentation und die entsprechenden Literaturquellen aber für nicht ausreichend, um damit gänzlich auszuschließen, dass es Fälle mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ ohne foveale Beteiligung gibt.</p>	<p>Vor dem Hintergrund der im Stellungnahmeverfahren vorgetragene Argumente, dass bei einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems in der Regel von einer Beteiligung der Fovea auszugehen ist, erfolgt im Rahmen der Nutzenbewertung keine weitere Betrachtung von Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung ohne Beteiligung der Fovea.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Es ist gemeinhin bekannt, dass es leichter ist zu beweisen, dass etwas existiert, als zu beweisen, dass es etwas nicht gibt. Gerade in der evidenzbasierten Medizin wurde die Unmöglichkeit eines Beweises der Nicht-Existenz bereits diskutiert. Anhand von Studiendaten zu beweisen, dass es keinen einzigen Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ ohne foveale Beteiligung gibt, ist nach der Logik des IQWiG unmöglich, da immer argumentiert werden könnte, dass die Tatsache, dass kein Patient mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ ohne foveale Beteiligung in eine Studie eingeschlossen wurde, nicht beweist, dass es keine solchen Patienten gibt. Man kann der Fragestellung daher auch andersherum begegnen und fragen: „Wo/was ist der Beweis, dass es Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ ohne foveale Beteiligung gibt?“ Für diese Fragestellung wurden Recherchen u.a. auf PubMed durchgeführt und es konnte keine einzige Quelle identifiziert werden, in der von Patienten berichtet wird, die an einer Visusbeeinträchtigung leiden, die eindeutig durch ein DMÖ ohne foveale Beteiligung verursacht wurde.</p> <p>Die Annahme, dass eine Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ mit einer fovealen Beteiligung einhergeht, ist eine unter Ophthalmologen triviale Tatsache, die allein durch die anatomische Struktur und neurophysiologische Funktion des Auges erklärt werden kann (siehe Nutzendossier). Wäre dies eine relevante Fragestellung, so könnte man zudem davon ausgehen, dass sich die wissenschaftliche Literatur damit bereits intensiver auseinandergesetzt hätte.</p> <p>BAYER möchte an dieser Stelle erneut auf die Publikation von Gardner et al. (2009) verweisen, zu der das IQWiG auf S. 47-48 die folgende Aussage trifft: „[...] Allerdings lässt sich aus diesen Ergebnissen nicht ableiten, dass nicht auch Patienten ohne foveale Beteiligung eine Beeinträchtigung der Sehschärfe aufwiesen. [...] Sie <i>[gemeint sind die</i></p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Autoren der Arbeit</i>] schlussfolgern, dass ein im Zentrum der Fovea liegendes DMÖ stark mit Visusverlust assoziiert ist, sie treffen aber nicht die Aussage, die der pU trifft, dass es nur bei einem im Zentrum der Fovea liegendem DMÖ zu einer Visusbeeinträchtigung kommt.“ Tatsächlich heißt es in der Publikation von Gardner et al. (2009) aber wörtlich wie folgt: „Während ein DMÖ im Foveazentrum (Distanz = 0) assoziiert war mit einer signifikanten Reduktion der Sehschärfe, war ein DMÖ außerhalb des Foveazentrums (Distanz &gt;0 bis &lt;1500 µm) nicht mit einer feststellbaren Reduktion der Sehschärfe verbunden.“ (While DMO at the COF (distance = 0) was associated with significant BCVA reduction (p &lt; 0.001, two-sampled t-test compared with distance &gt; 1500 µm). DMO anywhere from &gt; 0 to &lt; 1500 µm from the COF was not associated with any detectable reduction in BCVA.) (1). Zur besseren Interpretation dieser Aussage: Das Foveazentrum (Foveola) liegt direkt in der Mitte der Fovea, welche einen Durchmesser von ca. 350 µm aufweist. Eine Distanz von 1500 µm vom Foveazentrum liegt damit definitiv außerhalb der Fovea im peripheren Makulabereich. Die Arbeit zeigt somit deutlich, dass bei den Patienten mit Makulaödem außerhalb der Fovea keine Visusbeeinträchtigung vorliegt. Das IQWiG gibt die Inhalte der Arbeit von Gardner et al. (2009) damit missverständlich wider (1).</p> <p>Das IQWiG schreibt auf S. 48 zudem, dass BAYER sich in seinen Aussagen zur Patientenpopulation ohne foveale Beteiligung im Nutzendossier widerspreche: „[...] Etwas später im selben Abschnitt beschreibt der pU, dass die fokale bzw. grid-Laserfotokoagulation die Schwere eines DMÖ lindere, aber selten zu einer vollständigen Rückbildung des Ödems oder gar zu einer Wiederherstellung der Sehschärfe führe. Hieraus lässt sich ableiten, dass die Laserfotokoagulation auch das Ziel hat, beim DMÖ ohne foveale Beteiligung die Sehschärfe zu verbessern und, dass eine Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ auch ohne foveale Beteiligung möglich sein kann.“ Diese Schlussfolgerung des</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG ist nicht korrekt. Das gesamte Nutzendossier von BAYER, einschließlich Modul 2, bezieht sich ausschließlich auf die DMÖ-Patientenpopulation mit fovealer Beteiligung. Die Laserfotokoagulation kann bei dieser Patientenpopulation ebenfalls angewendet werden, zählt aber nicht zu den Therapien erster Wahl, weil keine Visusverbesserung, sondern maximal eine Visusstabilisierung erreicht werden kann.</p> <p>Zur Erläuterung: Die Tatsache, dass außerhalb der Fovea gelasert wird, heißt nicht, dass es sich um ein DMÖ ohne foveale Beteiligung handelt. Die Lasertherapie wird immer <u>außerhalb</u> der Fovea angewendet, auch wenn damit ein Makulaödem behandelt wird, das die Fovea betrifft. Eine Laserung führt zu einer Schädigung von Gewebe, was im Falle der Fovea unweigerlich zu einer Visusbeeinträchtigung bis hin zur Erblindung führen würde.</p> <p>Die vom IQWiG zitierten Ausführungen von BAYER beziehen sich also nicht auf Patienten ohne foveale Beteiligung, weil diese nicht Gegenstand des Nutzendossiers sind. Es kann hieraus keine Aussage zur Existenz von Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ ohne foveale Beteiligung getroffen werden.</p> <p>BAYER bittet den G-BA um eine Korrektur hinsichtlich der Aufteilung des Anwendungsgebietes und um Ausschluss der Subgruppe von Patienten mit DMÖ ohne foveale Beteiligung aus der Fragestellung zur frühen Nutzenbewertung in diesem Anwendungsgebiet.</p> <p><b>Anmerkungen zur Auswahl von Endpunkten</b></p> <p>Das IQWiG hat bei der Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept gegenüber Ranibizumab deutlich weniger Endpunkte bzw. Operationalisierungen dieser Endpunkte berücksichtigt als von BAYER im Nutzen-</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dossier dargestellt (S. 63 ff.). Die selektive Auswahl durch das IQWiG und die Begründung dieses Vorgehens kann von BAYER nicht nachvollzogen werden.</p> <p>Die folgenden Anmerkungen zur selektiven Endpunktauswahl bzw. Interpretation von Endpunkten des IQWiG beziehen sich auf</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- die Nicht-Berücksichtigung der primären, patientenrelevanten Studienendpunkte aus VIVID, VISTA, RESTORE und REVEAL mit der Begründung das diese stetige Zielgrößen sind,</li><li>- die Fehlinterpretation des Endpunktes „mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“,</li><li>- die Festlegung auf die 10-Buchstaben-Schwelle als einziges Responder-Kriterium,</li><li>- den Umgang mit dem Lebensqualitätsendpunkt EQ-5D VAS.</li></ul> <p><u>Keine Berücksichtigung der primären Studienendpunkte</u></p> <p>Das IQWiG hat zur Beurteilung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) – dem in diesem Anwendungsgebiet zentralen patientenrelevanten Endpunkt – in seiner Bewertung ausschließlich die Operationalisierung als „Anteil von Patienten mit einer Verbesserung bzw. Verschlechterung der Sehschärfe um <math>\geq 10</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ berücksichtigt. Es wurde damit ausschließlich eine dichotome Variable (Responderanalyse) zur Nutzenbewertung in diesem Endpunkt herangezogen. Primärer Endpunkt der Zulassungsstudien war allerdings die „mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ (VIVID/VISTA) bzw. die „mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Aus-</p>	<p>Die Sehschärfe wurde in den Studien mit einer Sehtafel gemäß ETDRS-Standard erfasst. Unter der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) wird die Anzahl der korrekt gelesenen Einzelbuchstaben der Sehtafel ("ETDRS-Buchstaben") verstanden. Zur Bewertung von Änderungen der Sehschärfe wurden vom pharmazeutischen Unternehmer verschiedene Operationalisierungen vorgelegt: „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 10</math> ETDRS-Buchstaben“, „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um <math>\geq 10</math> ETDRS-Buchstaben“, „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben“, „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben“, „Mittle-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gangswert“. Dabei handelt es sich um stetige Variablen (auch kontinuierliche Variablen genannt), was insofern sinnvoll ist, da es sich bei der Sehschärfe um ein Kriterium handelt, das weit mehr als nur zwei Zustände annehmen kann.</p> <p>Das IQWiG bevorzugt nach eigenen Angaben dichotome Variablen (Responderanalysen), da ansonsten keine Anwendung der IQWiG-Matrix zur Operationalisierung des Zusatznutzens möglich sei. Die vom IQWiG entworfene Methodik darf aus Sicht von BAYER aber kein Grund sein, kontinuierliche Variablen im Rahmen der frühen Nutzenbewertung zu missachten, wenn diese einen therapeutischen Effekt ebenso so gut oder möglicherweise sogar besser zeigen als dichotome. Bereits in ihrer ersten Anwendung (Nutzenbewertung von Ticagrelor [A11-02]) wurde diese Methodik vom G-BA aufgrund der enthaltenen Werturteile nicht akzeptiert (siehe Tragende Gründe zur Beschlussfassung).</p> <p>Die Autoren Beck et al. (2007) haben sich mit Vor- und Nachteilen der Operationalisierung des Endpunktes Sehschärfe als kontinuierliche Variablen bzw. als dichotome (binäre) Variablen beschäftigt (2). Sie kommen zu dem Ergebnis, dass die Verwendung kontinuierlicher Variablen in Form von Mittelwerten in der Regel zu bevorzugen ist, um einen patientenrelevanten Nutzen abzubilden. Als Nachteile der ausschließlichen Betrachtung von Responderanalysen nennen sie drei wesentliche Aspekte: (i) den erheblichen Verlust von Information, (ii) die Gefahr von Missklassifizierungen sowie (iii) die Anfälligkeit für sogenannte Boden- und Deckeneffekte.</p> <p>Der <b>Verlust von Information</b> ist bedingt durch die Tatsache, dass jeder Messwert nur noch darauf geprüft wird, ob er einen Schwellenwert über- oder unterschreitet – nicht jedoch berücksichtigt wird, in welchem Ausmaß er darunter oder darüber liegt. Alle Messwerte auf der einen oder anderen Seite des Schwellenwertes haben somit das gleiche Ge-</p>	<p>re Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert (ETDRS-Buchstaben)“ und „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert (ETDRS-Buchstaben)“.</p> <p><i>Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert (ETDRS-Buchstaben)</i></p> <p>Bei der „mittleren Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert (ETDRS-Buchstaben)“ handelt es sich um den primären Endpunkt der Aflibercept-Studien VISTA und VIVID. Im indirekten Vergleich zeigte sich ein mittlerer Gruppenunterschied von 4,81 (95% KI [2,52; 7,11]). In der Relevanzbewertung der Analyse mithilfe des Hedges' g ergibt sich gemäß der in der Nutzenbewertung des IQWiG hergeleiteten Berechnung ein Hedges' g von 0,37 (95% KI [0,12; 0,62]). Das 95%-Konfidenzintervall des Hedges' g liegt damit nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Ein klinisch nicht relevanter Effekt kann somit nicht ausgeschlossen werden.</p> <p><i>Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert (ETDRS-Buchstaben)</i></p> <p>Bei der „mittleren durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert (ETDRS-Buchstaben)“ zeigte sich im indirekten Vergleich ein mittlerer Gruppenunterschied von 2,95 (95% KI [1,16; 4,73]). In der Relevanzbewertung der Analyse mithilfe des Hedges' g ergibt sich gemäß der in der Nutzenbewertung des IQWiG hergeleiteten Berechnung ein Hedges' g von 0,19 (95% KI [-0,06; 0,44]). Das 95%-Konfidenzintervall des Hedges' g liegt damit nicht</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wicht. Im Falle des Schwellenwerts „10 Buchstaben-Gewinn“, haben z.B. Patienten, die 9 Buchstaben gewonnen haben damit das gleiche Gewicht wie Patienten, die 5 Buchstaben verloren haben. Dieser Informationsverlust resultiert auch in einer Reduzierung der statistischen Power bzw. der Notwendigkeit einer größeren Fallzahl im Vergleich zur Verwendung von Mittelwerten. Um die Relevanz des Effektes zu bewerten, wurde daher für die metrischen Endpunkte Hedge's g als Alternative zur schlichten Responderanalyse berechnet, welche im vorliegenden Fall die Relevanz - wie oben beschrieben - nicht ausreichend beschreibt.</p> <p>Zu einer <b>Missklassifizierung von Werten</b> kommt es dann, wenn Werte aufgrund der Variabilität der Messungen fälschlicherweise als Erfolg oder Misserfolg in Bezug auf ein Kriterium gewertet werden. Die Anzahl von Missklassifikationen ist abhängig von der Variabilität der Messungen und der Anzahl von Messungen in der Nähe des Schwellenwertes. Da die Variabilität von Sehschärfemessungen im Bereich des schlechten Sehens höher ist, steigt dort die Gefahr von Missklassifizierungen.</p> <p>Die Anfälligkeit für <b>Boden- und Deckeneffekte</b> hängt mit dem Ausgangsvisus der Patienten zusammen. Ist der Visus kaum reduziert, so ist die Möglichkeit für einen Gewinn von mindestens 15 Buchstaben gering. Ebenso ist ein Verlust von 15 Buchstaben sehr unwahrscheinlich, wenn sich der Visus bereits auf einem sehr niedrigen Ausgangsniveau befindet und es im Rahmen des natürlichen Verlaufs der Erkrankungen ohnehin nicht mehr zu einer Verschlechterung des Visus kommen würde.</p> <p>Es sollte also je nach Fragestellung entschieden werden, welche Endpunkte den Patientennutzen am besten abbilden können und kein pauschaler Ausschluss stetiger Endpunkte erfolgen.</p>	<p>vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Ein klinisch nicht relevanter Effekt kann somit nicht ausgeschlossen werden.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Auch die Begründung, dass im Bewertungsverfahren von Ocriplasmin ausschließlich die Responderanalyse von 10-Buchstaben-Gewinnern/-Verlierern herangezogen wurde, ist aus Sicht von BAYER nicht ausreichend. Es ist augenscheinlich, dass es notwendig ist, die Erkrankung und den therapeutischen Ansatz zu verstehen, um adäquate Endpunkte zu definieren. Da das Anwendungsgebiet von Ocriplasmin ein anderes ist als das von Aflibercept, können die betrachteten Endpunkte durchaus abweichen.</p> <p>BAYER hält es daher für notwendig, dass verschiedene Operationalisierungen der Sehschärfe und damit sowohl stetige Variablen als auch Responderanalysen bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt werden.</p> <p>Berücksichtigt man die stetigen Endpunkte der im indirekten Vergleich herangezogenen Studien VIVID, VISTA, RESTORE und REVEAL, so ergibt sich eindeutig ein Zusatznutzen für Aflibercept gegenüber Ranibizumab. Sowohl im Endpunkt „mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ als auch im Endpunkt „mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ wurden statistisch signifikante therapeutische Vorteile von Aflibercept gegenüber Ranibizumab in allen Analysen und Effektschätzern gezeigt.</p> <p>BAYER fordert daher, dass auch die primären, stetigen Endpunkte der Studien bei der Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden sollten. Diese sind in hohem Maße patientenrelevant und belegen einen Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber Ranibizumab.</p>	<p>In der Gesamtbetrachtung der Vielzahl der vorgelegten Analysen zu multiplen Endpunkten in Bezug auf die Sehschärfe lassen sich zwar vereinzelt statistische Signifikanzen feststellen; insgesamt liegen jedoch über die verschiedene Analysen zu einzelnen Endpunkten (Effektmaße, Sensitivitätsanalysen) sowie über die verschiedenen Operationalisierungen der Sehschärfe hinweg keine konsistenten Effekte vor. In der Gesamtschau ergibt sich damit für die Dimension Sehschärfe kein klinisch relevanter Vorteil für Aflibercept gegenüber Ranibizumab. Somit lässt sich aus den vorgelegten Daten zur Sehschärfe kein Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber Ranibizumab ableiten.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Fehlinterpretation eines relevanten Endpunktes</u></p> <p>Das IQWiG berücksichtigt den Endpunkt „Veränderung der mittleren durchschnittlichen Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ (primärer Endpunkt in den Studien RESTORE und REVEAL) nicht, mit der Begründung, dass „für die Nutzenbewertung der gesamte Zeitraum ab Woche 0 relevant ist“. Diese Aussage lässt darauf schließen, dass das IQWiG diesen Endpunkt offensichtlich nicht korrekt verstanden hat. Gemeint ist hier nicht die „mittlere Veränderung von Woche 4 bis 52“ (wie das IQWiG auf Seite 63 des Berichts den pU falsch zitiert), sondern die „mittlere <u>durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert</u>“. Zur Erläuterung des Unterschieds zwischen den Endpunkten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert:</b> Es wird die Differenz zwischen Ausgangs- und Endwert der Sehschärfe von jedem Studienteilnehmer ermittelt und schließlich der Mittelwert dieser Differenzen je Behandlungsgruppe gebildet. Zur Berechnung dieses Endpunktes sind von jedem Patienten also nur zwei Messwerte nötig und zwar die Sehschärfe zu Studienbeginn und zum Zeitpunkt des Endpunktes. Dieser Endpunkt sagt daher nichts über den Verlauf der Sehschärfe innerhalb eines betrachteten Zeitraums aus.</li> <li>• <b>Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert:</b> Hier wird der Durchschnitt der mittleren Veränderung über die Zeit gebildet. Es wird also für jeden Patienten jeden Monat die mittlere Veränderung der BCVA im Vergleich zum Ausgangswert berücksichtigt (d.h. Woche 4 vs. Ausgangswert, Woche 8 vs. Ausgangswert, Woche 12 vs. Ausgangswert, ..., Woche 52 vs. Ausgangswert) und schließlich der</li> </ul>	<p><i>Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert (ETDRS-Buchstaben)</i></p> <p>Bei der „mittleren Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert (ETDRS-Buchstaben)“ handelt es sich um den primären Endpunkt der Aflibercept-Studien VISTA und VIVID. Im indirekten Vergleich zeigte sich ein mittlerer Gruppenunterschied von 4,81 (95% KI [2,52; 7,11]). In der Relevanzbewertung der Analyse mithilfe des Hedges' g ergibt sich gemäß der in der Nutzenbewertung des IQWiG hergeleiteten Berechnung ein Hedges' g von 0,37 (95% KI [0,12; 0,62]). Das 95%-Konfidenzintervall des Hedges' g liegt damit nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Ein klinisch nicht relevanter Effekt kann somit nicht ausgeschlossen werden.</p> <p><i>Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert (ETDRS-Buchstaben)</i></p> <p>Bei der „mittleren durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert (ETDRS-Buchstaben)“ zeigte sich im indirekten Vergleich ein mittlerer Gruppenunterschied von 2,95 (95% KI [1,16; 4,73]). In der Relevanzbewertung der Analyse mithilfe des Hedges' g ergibt sich gemäß der in der Nutzenbewertung des IQWiG hergeleiteten Berechnung ein Hedges' g von 0,19 (95% KI [-0,06; 0,44]). Das 95%-Konfidenzintervall des Hedges' g liegt damit nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Ein klinisch nicht relevanter Effekt kann somit nicht ausgeschlossen werden.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Durchschnitt aus diesen Werten gebildet. Damit wird zusätzliche Information zur Entwicklung des Visus über die Zeit der 52 Wochen gegeben. Es wird hier – anders als das IQWiG schreibt – also kein kürzerer Zeitraum betrachtet, sondern es werden sogar mehr Messwerte berücksichtigt.</p> <p><u>Festlegung der 10-Buchstaben-Schwelle als einzige Responderanalyse</u></p> <p>Das IQWiG bevorzugt wie oben bereits erwähnt die Betrachtung dichotomer Variablen (Responderanalysen), da ansonsten keine Anwendung der IQWiG-Matrix zur Operationalisierung des Zusatznutzens möglich ist. Dass dieses Vorgehen als nicht adäquat erachtet wird, wurde oben bereits diskutiert. Darüber hinaus hat das IQWiG einzig und allein die Responderanalysen zu Patienten mit einer Verbesserung bzw. Verschlechterung der Sehschärfe um 10-Buchstaben für die Bewertung herangezogen. Die Analysen zu den 15-Buchstaben- (also 3-Zeilen-) Gewinnern bzw. Verlierern wurden vom IQWiG nicht in der Bewertung berücksichtigt. Dieses Vorgehen ist aus Sicht von BAYER nicht nachvollziehbar.</p> <p>Der Schwellenwert von 15 Buchstaben wird in ophthalmologischen Studien häufig verwendet. Die Vermeidung eines Verlustes von 15 Buchstaben war z.B. der primäre Endpunkt der ETDRS. Es existieren in der Behandlung des DMÖ keine Phase III Studien, die den primären Endpunkt über einen 10 Buchstaben Schwellenwert definierten.</p> <p>Warum hier <u>ausschließlich</u> das weniger etablierte Kriterium von 10 Buchstaben betrachtet wurde, kann nicht nachvollzogen werden. Die Begründung, dass dies in der Dossierbewertung von Ocriplasmin ebenso gehandhabt wurde, ist aus Sicht von BAYER nicht ausreichend. Beim Schwellenwert von 15 Buchstaben handelt es sich eindeutig um ein</p>	<p><i>Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben</i></p> <p>Beim „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben“ zeigte sich im indirekten Vergleich, bezogen auf das Effektmaß des Relativen Risikos (RR), im indirekten Vergleich weder für den gesamten Studienpool (VISTA, VIVID, RESTORE, REVEAL) noch in der Sensitivitätsanalyse (ohne REVEAL) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Aflibercept und Ranibizumab. Von den weiteren vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Effektmaßen (Odds Ratio, Absolute Risikoreduktion) zeigte nur die Absolute Risikoreduktion im indirekten Vergleich für den gesamten Studienpool statistische Signifikanz (ARR=-0,11, 95% KI [-0,20; -0,03]). Es liegen somit keine konsistenten Ergebnisse für die verschiedenen Effektmaße vor. Zudem wird in der Sensitivitätsanalyse (ohne REVEAL) auch für das Effektmaß Absolute Risikoreduktion kein statistisch signifikanter Unterschied mehr zwischen Aflibercept und Ranibizumab beobachtet.</p> <p><i>Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben</i></p> <p>Beim „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>konservativeres und etabliertes Kriterium. Es sollten daher beide Responderanalysen zur Bewertung herangezogen werden.</p> <p>Des Weiteren ignoriert das IQWiG signifikante Ergebnisse von Effektschätzern, die einen Vorteil der Behandlung mit Aflibercept zeigen. So missachtet das IQWiG z.B. die absolute Risikoreduktion und die Odds Ratio für einen Verlust von 10 und mehr Buchstaben. Diese werden – wie auch schon die kontinuierlichen Variablen – nicht einbezogen, werden aber laut Verfahrensordnung explizit verlangt und sollten daher auch Berücksichtigung finden (siehe hierzu ergänzend die ausführliche Argumentation in den „spezifischen Aspekten“ dieser Stellungnahme).</p> <p>BAYER bittet daher den G-BA, die Bewertung des Zusatznutzens nicht ausschließlich auf die Schwellenwertanalysen bei 10 Buchstaben bzw. ein einziges Effektmaß (Relatives Risiko) zu basieren, sondern die gesamte vorgebrachte Evidenz angemessen zu berücksichtigen.</p> <p><u>Umgang mit dem Endpunkt EQ-5D VAS</u></p> <p>Das IQWiG subsummiert in seiner Bewertung die Visuelle Analogskala (VAS) aus dem EQ-5D unter den Morbiditätsendpunkten. Dieses Vorgehen ist aus Sicht von BAYER nicht nachvollziehbar, da die VAS ein fester Bestandteil des EQ-5D Fragebogens ist, der die Lebensqualität von Patienten erhebt.</p> <p>Durch die Zuordnung zu den Morbiditätsendpunkten ergibt sich eine potenzielle Implikation hinsichtlich der Kriterien der Nutzenklassifizierung. In seinem Methodenpapier (Version 4.1 vom 28.11.2013) verortet das IQWiG die „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ zusammen mit den „schwerwiegenden (bzw. schweren) Symptomen (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen“ in eine gemeinsame Zielgrößenkategorie – mit entsprechenden inferenzstatistischen Schwellenwerten (Hy-</p>	<p>um <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben“ zeigte sich im indirekten Vergleich weder für den gesamten Studienpool (VISTA, VIVID, RESTORE, REVEAL) noch in der Sensitivitätsanalyse (ohne REVEAL) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Aflibercept und Ranibizumab.</p> <p><u>Morbidität: Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)</u></p> <p>Daten zum Gesundheitszustand wurden mithilfe des EQ-5D VAS (visuelle Analogskala des Euro-Qol-5D Fragebogens) erhoben. Im indirekten Vergleich, für den verwertbare Daten aus den Studien VISTA, VIVID und RESTORE vorlagen, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Aflibercept und Ranibizumab.</p> <p>Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) ist daher ein Zusatznutzen von Aflibercept im Vergleich zu Ranibizumab nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>pothesengrenzen) für relative Effektmaße, die auch einen erheblichen Zusatznutzen ermöglichen. In der Zielgrößenkategorie der „nicht schwerwiegenden (bzw. nicht schweren) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen“ kann hingegen kein erheblicher Zusatznutzen erzielt werden und die vom IQWiG angegebenen inferenzstatistischen Schwellenwerte fallen konservativer aus. Da aus den Ausführungen des IQWiG nicht eindeutig hervorgeht, welcher der beiden möglichen Morbiditätskategorien (schwerwiegende oder nicht schwerwiegende Morbidität) die EQ-5D VAS zugerechnet wird, bleibt offen, ob die mittels EQ-5D VAS erhobene Lebensqualität ihre originäre Wertigkeit zumindest im Rahmen des IQWiG-Vorgehens für die Zusatznutzenausprägung beibehält oder nicht de facto abgewertet wird.</p> <p>BAYER bittet den G-BA unabhängig von den Erhebungsergebnissen bei seinen Betrachtungen zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35a SGB V aus den weiter oben angeführten Gründen um die Zuordnung der EQ-5D VAS zur eigenständigen Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 35, 3. Absatz	<p><b>Anmerkungen zum indirekten Vergleich</b></p> <p><u>Nicht-Berücksichtigung der signifikanten Ergebnisse im Odds Ratio (OR) und in der absoluten Risikoreduktion (ARR) im Endpunkt „Verschlechterung der Sehschärfe <math>\geq 10</math> Buchstaben“</u></p> <p>1. Laut Verfahrensordnung sollen für binäre Endpunkte die drei Effektmaße RR, OR und ARR dargestellt werden. Diese wurden von Bayer für alle binären Endpunkte berichtet. Da alle drei Effektmaße angefordert werden, geht BAYER davon aus, dass auch alle drei in der Herleitung des Zusatznutzens berücksichtigt werden. Das IQWiG merkt zudem an, dass in den Sensitivitätsanalysen für die beiden Effektmaße keine Signifikanzen mehr auftraten und daher kein Zusatznutzen herleitbar sei. Dem widerspricht BAYER. Sensitivitätsanalysen haben die Aufgabe zu prüfen, ob die Ergebnisse der Hauptanalyse, welche für die Herleitung des Zusatznutzens relevant ist, robust sind. Hierbei ist nicht davon auszugehen, dass bei Wegfall eines relevanten Teils der Patienten noch eine Signifikanz erreicht werden kann, da das 95% Konfidenzintervall direkt abhängig ist von der Anzahl berücksichtigter Patienten. Vielmehr ist es Aufgabe der Sensitivitätsanalyse zu prüfen, ob die Effekte sich ins Gegenteil verkehren oder gleichgerichtet sind. Die Effektschätzer im indirekten Vergleich auf Basis der Metaanalysen</p>	<p>Beim „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um <math>\geq 10</math> ETDRS-Buchstaben“ zeigte sich, bezogen auf das Effektmaß des Relativen Risikos (RR), im indirekten Vergleich weder für den gesamten Studienpool (VISTA, VIVID, RESTORE, REVEAL) noch in der Sensitivitätsanalyse (ohne REVEAL) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Aflibercept und Ranibizumab. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden noch weitere Effektmaße (Odds Ratio, Absolute Risikoreduktion) herangezogen, die im indirekten Vergleich für den gesamten Studienpool statistische Signifikanz zeigten (OR=0,28, 95% KI [0,08; 0,99]; ARR=0,09, 95% KI [0,02; 0,16]). Es liegen somit keine konsistenten Ergebnisse für die verschiedenen Effektmaße (RR, OR, ARR) vor. Zudem werden in der Sensitivitätsanalyse (ohne REVEAL), die der Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse dient, auch für die Effektmaße Odds Ratio und Absolute Risikoreduktion keine statistisch signifikanten Unterschiede mehr zwischen Aflibercept und Ranibizumab beobachtet.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mit zufälligen Effekten zeigen ein OR von 0,28 (95% KI 0,08; 0,99) unter Berücksichtigung der Studie REVEAL und ein OR von 0,37 (0,08; 1,61) ohne die Studie REVEAL. Damit sind die Effektschätzer deutlich gleichgerichtet. Gleiches gilt für die ARR. Die Sensitivitätsanalyse untermauert damit die Robustheit des Vorteils von Aflibercept gegenüber Ranibizumab (siehe Modul 4C, Seite 558/559). Wie im Nutzendossier ausgeführt, bestätigt die Sensitivitätsanalyse die Robustheit der Ergebnisse der Hauptanalyse.</p>	
<p>S. 69, 1., 2. Absatz</p>	<p><u>Berechnung des Hedges' g für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der Sehschärfe nach 52 Wochen“</u></p> <p>Das IQWiG führt aus, dass das vom pU berechnete Hedges' g von 0,57 [0,40; 0,74] für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der Sehschärfe nach 52 Wochen“ nicht nachvollziehbar ist. Das vom IQWiG ermittelte Hedges' g beträgt 0,37 [0,12; 0,62] und würde somit nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 liegen.</p> <p>BAYER hat die eigene Berechnung erneut überprüft und kommt zu dem Schluss, dass die Berechnung korrekt ist. Der methodische Ansatz wurde im Modul 4C transparent dargelegt. Der verwendete SAS-Programmcode <u>einschließlich der im Einzelnen herangezogenen Werte</u> ist dieser Stellungnahme beigefügt, um eine Bewertung der Berechnung zu ermöglichen.</p> <p>BAYER stellt fest, dass die Berechnung des IQWiG nicht transparent dargelegt wurde und somit nicht nachvollzogen werden kann.</p>	<p>Bei der „mittleren Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert (ETDRS-Buchstaben)“ handelt es sich um den primären Endpunkt der Aflibercept-Studien VISTA und VIVID. Im indirekten Vergleich zeigte sich ein mittlerer Gruppenunterschied von 4,81 (95% KI [2,52; 7,11]). In der Relevanzbewertung der Analyse mithilfe des Hedges' g ergibt sich gemäß der in der Nutzenbewertung des IQWiG hergeleiteten Berechnung ein Hedges' g von 0,37 (95% KI [0,12; 0,62]). Das 95%-Konfidenzintervall des Hedges' g liegt damit nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Ein klinisch nicht relevanter Effekt kann somit nicht ausgeschlossen werden.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aus diesem Grund ist nach Ansicht von BAYER das berechnete Hedges' g von 0,57 [0,40; 0,74] für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der Sehschärfe nach 52 Wochen“ in der Nutzenbewertung heranzuziehen.</p> <p><b>SAS-Programmcode einschließlich der verwendeten Daten</b></p> <pre> data hedges2;  n_e=135+151; *total number of patients under afli. in VIVID and VISTA; n_c=115+133; *total number of patients under rani. in RESTORE and REVEAL;  mean_rani_fixed=5.19268; *combined from RESTORE + REVEAL; mean_afli_fixed=10.0035; *combined from VIVID + VISTA;  *VIVID: 135 patients with SD=9.32 under afli., and VISTA: 151 patients with SD=8.21 under afli.; sd_afli=sqrt((1/(n_e-2)) * ((135-1)*9.32*9.32+(151-1)*8.21*8.21));  *RESTORE: 115 patients with SD=8.3 under rani., and REVEAL: 133 patients with SD=7.68 under rani.; sd_rani=sqrt((1/(n_c-2)) * ((115-1)*8.3*8.3 + (133-1)*7.68*7.68)); </pre>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<pre>sd_pooled= sqrt( (1/(n_e+n_c-2)) * ( (n_e-1)*sd_afli*sd_afli + (n_c-1)*sd_rani*sd_rani ) ); g_fixed= ((mean_afli_fixed - mean_rani_fixed)/sd_pooled) * ( (n_e+n_c-3)/(n_e+n_c-2.25) ) * sqrt( (n_e+n_c-2)/(n_e+n_c) );  CI_l_fixed=g_fixed - PROBIT(0.975)* sqrt( (n_e+n_c)/(n_e*n_c) + (g_fixed*g_fixed)/(2*(n_e+n_c)) ); CI_r_fixed=g_fixed + PROBIT(0.975)* sqrt( (n_e+n_c)/(n_e*n_c) + (g_fixed*g_fixed)/(2*(n_e+n_c)) );  run;</pre>	
<p>S. 28, 2. Absatz; S. 51, 8. Absatz; S. 53 2., 3. Absatz; S. 70, 4. Absatz</p>	<p><u>Methodik zum Umgang mit Heterogenität</u></p> <p>Das IQWiG führt aus, dass Studien mit bedeutsamer Heterogenität nicht zusammengefasst werden sollten. Dies würde vom Vorgehen des pU im Dossier abweichen, da im indirekten Vergleich auch bei identifizierter bedeutsamer Heterogenität Studienergebnisse zusammengefasst wurden. Ergebnisse aus paarweisen Vergleichen, bei denen eine bedeutsame Heterogenität vorliegt, können für den adjustierten indirekten Vergleich nicht berücksichtigt werden.</p> <p>BAYER stellt klar, dass die Homogenitätsannahme für jeden Endpunkt sorgfältig geprüft und transparent dargestellt wurde. Für den Endpunkt "nicht-okulare UE" wurde eine erhebliche Heterogenität</p>	<p>Die Erläuterungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zwischen den Studien VISTA und VIVID festgestellt (<math>p=0.007</math>, <math>I^2=87\%</math> für das relative Risiko (RR)). Daher wurde hier (wie auch vom IQWiG so anerkannt), der indirekte Vergleich getrennt für die Aflibercept Studien gegen die Studie RESTORE durchgeführt (siehe Seite 590 im Modul 4C, Grenzen für das <math>I^2</math> siehe IQWiG Methodenpapier Version 4.1, Seite 139). Eine Heterogenität lag ebenfalls für den Endpunkt der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) vor. Hier war die Heterogenität allerdings weniger stark ausgeprägt, so dass der Test auf Heterogenität zwar einen p-Wert unter 0,2 aufwies (<math>p=0.134</math> für das RR), das Ausmaß der Heterogenität nach Kriterien des IQWiG mit einem <math>I^2=55\%</math> für das RR allerdings noch in einen mittelmäßigen Bereich von 30% bis 60% eingeordnet werden kann, wie das IQWiG im Methodenpapier schreibt. Letztlich ist es kontextabhängig, ob die Studien zusammengefasst werden können. Da sich die Konfidenzintervalle der Effektschätzer für die SUE deutlich überlappten und nicht von einem großen Unterschied zwischen den zwei aktiven Therapien (Aflibercept und Laser) auszugehen ist, wurden die Studien in einer Metaanalyse zusammengefasst und diese im indirekten Vergleich verwendet. Indirekte Vergleiche auf Basis der Einzelstudien für den Endpunkt SUE – wie vom IQWiG vorgeschlagen – sind eine alternative Herangehensweise, führen dabei allerdings zu keinen unterschiedlichen qualitativen Aussagen. Somit hat die Darstellung der zusammengefassten Ergebnisse für diesen Endpunkt keine Auswirkung auf die Nutzenbewertung von Aflibercept.</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 70, 2. Absatz	<p><u>Daten für stetige Variablen (LS-Mean auf Basis einer ANCOVA)</u></p> <p>Das IQWiG führt aus, dass die indirekten Vergleiche für stetige Variablen (mittlere Veränderung der Sehschärfe, NEI VFQ-25 und EQ-VAS) bevorzugt auf Basis der ANCOVA Daten und nicht auf Basis der Rohdaten für die Studien VISTA und VIVID durchgeführt werden sollten, da diese Daten weniger verzerrungsanfällig sind. Durchgeführte Sensitivitätsanalysen mit den ANCOVA Daten hätten jedoch zu keinen unterschiedlichen qualitativen Aussagen geführt.</p> <p>BAYER stellt erneut klar, dass die Rohdaten der Studien VISTA und VIVID bei stetigen Variablen herangezogen wurden, um einen vergleichbaren Datensatz zu den Studien RESTORE und REVEAL zu verwenden. Die Verwendung der adjustierten Analysen für einen Teil der betrachteten Behandlungen führt dabei nicht zwangsläufig zu einem weniger verzerrten indirekten Vergleich. Zudem weisen die Ergebnisse der ANCOVA-Modelle und der Rohdaten keine bedeutenden Unterschiede auf, so dass sich keine unterschiedlichen qualitativen Aussagen ableiten lassen. Die Wahl des Datensatzes hat somit keine Auswirkungen auf die Nutzenbewertung von Aflibercept.</p>	Die Erläuterungen wurden zur Kenntnis genommen.
S. 33, Tabelle 13	<p><u>Abweichungen bei Datensätzen zu Studienendpunkten</u></p> <p>Das IQWiG merkt in Tabelle 13 an, dass die Ereignisrate der Patienten mit Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse in der Studie VIVID in der Aflibercept Gruppe bei 4 von 135 Patienten (3.0%)</p>	Die Argumente wurden gewürdigt, hatten jedoch keine Konsequenzen für die Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA.

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>liegt und nicht, wie im Modul 4C angegeben, bei 3 von 135 Patienten (2,2%).</p> <p>Im klinischen Studienreport (CSR) PH-37284 zur Studie VIVID sind auf der Seite 755 in Tabelle 14.3.1 / 1 die Inzidenzraten der UE aufgeführt. Für die UE, die zum Studienabbruch führten, werden für die Aflibercept-Gruppe (VTE 2Q8) 3 Patienten mit UE, die zum Studienabbruch führten, berichtet. Die Daten im Modul 4C sind damit korrekt und entsprechen dem CSR. Der CSR wird als die maßgebliche Datenquelle herangezogen, da dort alle Daten der finalen Datenanalyse berichtet sind.</p> <p>Weiterhin merkt das IQWiG in Tabelle 13 an, dass die Ereignisrate der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen in der Studie RESTORE in der Ranibizumab Gruppe bei 26 von 115 Patienten (22,6%) liegt und nicht, wie im Modul 4C angegeben, bei 23 von 115 Patienten (20,0%).</p> <p>In der Hauptpublikation der Studie RESTORE werden die Inzidenzraten wie folgt angegeben (Mitchell et al., 2011) (3). In der Ranibizumab Gruppe werden 23 Patienten mit nicht-okularen SUE berichtet. Da sich in dieser Behandlungsgruppe kein okulares SUE ereignet hat, sind alle SUE auf nicht-okulare Ereignisse zurückzuführen. Daher geht BAYER auch weiterhin von der Richtigkeit der im Modul 4C dargestellten Daten und Ergebnisse aus. Die Vollpublikation wird dabei als die maßgebliche Datenquelle herangezogen.</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	BAYER bittet den G-BA, die Daten, wie im Modul 4C dargestellt, in der Bewertung zu berücksichtigen.	
S. 28, Tab. 10; S. 34 letzter Absatz	<p><u>Nicht-Berücksichtigung eines Todesfalls in der Studie REVEAL</u></p> <p>Das IQWiG stellt fest, dass ein im Verlauf der Studie REVEAL aufgetretener Todesfall nicht vom pU berichtet wurde.</p> <p>BAYER führt aus, dass dieser Todesfall nicht in der Studiendatenbank clinicaltrials.gov, sondern nur in einer Kongressveröffentlichung berichtet wird. Daraus geht hervor, dass sich dieser Todesfall aufgrund eines Verkehrsunfalles ereignete und ohne jeglichen kausalen Zusammenhang mit der Therapie des Patienten stand.</p>	Die Argumente wurden gewürdigt, hatten jedoch keine Konsequenzen für die Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA.
S. 36, 7. Absatz; S. 37, 2. Absatz; S. 67, 2. Absatz	<p><u>Verfügbarkeit von Daten für den Endpunkt „Abbruch wegen UE“ und „Abbruch wegen okularer UE“</u></p> <p>Das IQWiG hat in seiner Dossierbewertung Daten zum Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE) und Daten zum Studienabbruch wegen okularer UE aus der Studie RESTORE dem Studienregister eines pU entnommen (<a href="http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/displayFile.do?trialResult=7803">http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/displayFile.do?trialResult=7803</a>). BAYER hat in seinem Dossier angegeben, dass keine relevanten Daten zum Studienabbruch für die Studien RESTORE und REVEAL vorliegen.</p> <p>Hintergrund ist, dass BAYER Daten aus veröffentlichten Manuskrip-</p>	Die Argumente wurden gewürdigt, hatten jedoch keine Konsequenzen für die Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA.

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ten und Daten aus gemäß Verfahrensordnung benannten Studienregistern herangezogen hat. In diesen Quellen werden keine Details für die beiden oben genannten Endpunkte berichtet. BAYER hat das vom IQWiG genutzte Studienregister des pU nicht verwendet, da die dort entnommenen Daten, laut Nutzungsbedingungen, nicht zu kommerziellen oder regulatorischen Zwecken verwendet werden dürfen. Vor diesem Hintergrund ist die Verwendung dieser Daten im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln aus Sicht von BAYER nicht mit den Nutzungsbedingungen des Datenbankbetreibers vereinbar.</p> <p>Darüber hinaus ist nach allgemein anerkanntem Grundsatz die Validität von Vollpublikationen in Peer-gereviewten medizinisch wissenschaftlichen Journalen höher zu bewerten als dies bei Datenbanken im Allgemeinen zu erwarten ist.</p>	
S. 12, 2. Absatz; S. 57, 2., 5., 7. Absatz; S. 58, 1., 2., 3., 4. Absatz	<p><b>2. <u>Rationale für den Ausschluss der Studie LUCIDATE</u></b></p> <p>Das IQWiG bemängelt, dass die Studie LUCIDATE (Comyn et al., 2014) für den indirekten Vergleich nicht berücksichtigt wurde, und dass der Ausschlussgrund „unpassendes Studiendesign“ nicht nachvollziehbar sei (4). Die Studie LUCIDATE wurde seitens BAYER für den indirekten Vergleich nicht berücksichtigt, da die Wiederbehandlungskriterien für die Behandlung mit Ranibizumab zwischen der Studie LUCIDATE und der Fachinformation divergieren und somit unterschiedliche Therapieschemata zur Anwendung kommen. Laut Fachinformation (Fachinformation Lucentis®, 2014) erfolgt die</p>	Die Argumente wurden gewürdigt, hatten jedoch keine Konsequenzen für die Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA.

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Behandlung bzw. Wiederbehandlung von DMÖ Patienten allein auf Basis der gemessenen Sehschärfe (5).</p> <p>Die Behandlung, wie sie in der Studie LUCIDATE beschrieben wird, unterscheidet sich insofern von der Fachinformation (Fachinformation Lucentis®, 2014), als dass die Wiederbehandlung nicht erst bei einer (erneuten) Visusminderung, sondern bereits bei Überschreiten des Schwellenwertes einer zentralen Netzhautdicke über 300µm möglich war (5). Das hier bestehende morphologische Kriterium ermöglicht eine häufigere, frühere und länger andauernde Wiederbehandlung, als das rein visusbasierte Kriterium gemäß der Fachinformation.</p> <p>Darüber hinaus ist anzumerken, dass der Studie LUCIDATE ein „Open-Label“ Studiendesign zu Grunde liegt, so dass die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse zu den Studien VIVID, VISTA, RESTORE und REVEAL nur eingeschränkt gegeben ist. Weiterhin umfasst die Studie LUCIDATE mit n=33 eine geringe Patientenzahl und mit 48 Wochen eine geringere Studiendauer als die o.g. Vergleichsstudien. Insgesamt stimmt BAYER mit der Aussage des IQWiG überein, dass der „Einschluss der LUCIDATE-Studie für den Vergleich Ranibizumab vs. Laserfotokoagulation zum Endpunkt Sehschärfe mit großer Wahrscheinlichkeit kein bedeutsam abweichendes Ergebnis liefern würde.“</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Gardner TW, Larsen M, Girach A, Zhi X. Diabetic macular oedema and visual loss: relationship to location, severity and duration. *Acta Ophthalmol.* 2009;87(7):709-13.
2. Beck RW, Maguire MG, Bressler NM, Glassman AR, Lindblad AS, Ferris FL. Visual acuity as an outcome measure in clinical trials of retinal disease. *Ophthalmology.* 2007;114(10):1804-9.
3. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, et al. The RESTORE Study - Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2011;118:615–25.
4. Comyn O, Sivaprasad S, Peto T, Neveu MM, Holder GE, Xing W, et al. A randomized trial to assess functional and structural effects of ranibizumab versus laser in diabetic macular edema (the LUCIDATE Study). *Am J Ophthalmol.* 2014;157:960-70.
5. Fachinformation Lucentis<sup>(R)</sup> Novartis. Januar 2014.

## 5.2 Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG)

Datum	05.01.2014
Stellungnahme zu	Aflibercept - 2014-09-15-D-137
Stellungnahme von	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) - Mitglied der AWMF, Retinologische Gesellschaft (RG), Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Aflibercept stellt eine zusätzliche Therapieoption für das diabetische Makulaödem dar, die bisher noch nicht ausreichend in direkten Head-to-Head-Studien mit Ranibizumab 0.5mg und Bevacizumab 1.25mg verglichen wurde.</p> <p>Eine nicht vollständig maskierte Studie des amerikanischen Forschungsverbunds DRCCR.net hat in einer prospektiven Studie Aflibercept mit Ranibizumab 0.3mg verglichen.<sup>1</sup> Die Daten werden vermutlich bis zur mündlich Anhörung publiziert.</p>	
<p>2. Der Verzicht auf zwischenzeitliche Kontrollen zu Beginn der Behandlung (4-Wochen-Intervalle während Behandlung 1-5 entsprechend sechs Monaten, 8-Wochen-Intervalle während Behandlung 6-8 entsprechend sechs Monaten) ist aus medizinischen Gründen nicht zu vertreten. Die Fachinformation stellt für die ersten 12 Behandlungsmonate fest, dass eine „Verlaufskontrolle zwischen den einzelnen Injektionen [...] nicht notwendig“ sei.<sup>2</sup></p> <p>Die Aussage widerspricht nicht nur den Empfehlungen der augenärztlichen Fachgesellschaften sondern auch den Abrechnungsvoraussetzungen für die Ziffern 31371 bzw. 31372, da die zugehörige „Vereinbarung von Qualitätssicherungsmaßnahmen nach § 135 Abs. 2 SGB V zur intra-</p>	<p>Die Argumente wurden gewürdigt, hatten jedoch keine Konsequenzen für die Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA.</p> <p><i>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</i></p> <p>Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.</p> <p>Eylea® darf nur von einem qualifizierten Augenarzt mit Erfahrung in der Durchführung und Nachsorge intravitrealer Injektionen appliziert werden.</p> <p>Die applizierenden Ärzte haben die entsprechend des EPAR geforderten und vom pharmazeutischen Unternehmer zur Verfügung zu stellenden Informationen zu berücksichtigen (vgl. EPAR, S. 77 f., unter folgendem Link: <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-</a></p>

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>vitrealen operativen Medikamenteneingabe (Qualitätssicherungsvereinbarung IVOM)“ in §5 Abs. 1 a. die Dokumentation des bestkorrigierten Visus und schriftlichen Fundusbefundes vor jeder IVOM fordert. Dementsprechend ist vor jede IVOM eine zusätzliche Untersuchung notwendig, die im Dossier, wie auch der bisherigen Dossierbewertung keine Berücksichtigung gefunden hat.</p> <p>Im Gegensatz zu den prospektiven Wirksamkeitsstudien werden im klinischen Alltag auch Risikopatienten mit diabetischem Makulaödem (DMÖ) behandelt. Die Fachinformation weist hier auf Seite 2 auf die begrenzten „Erfahrungen bei der Behandlung von Personen mit einem aufgrund eines Typ I-Diabetes verursachten DMÖ oder bei Diabetikern mit einem HbA1c über 12 % oder mit proliferativer diabetischer Retinopathie“ hin.<sup>2</sup></p> <p>Wenn behandelte Menschen ein erhöhtes Risiko haben, z.B. durch eine Ischämie der Netzhaut Neovaskularisationen des vorderen Augenabschnitts zu entwickeln, eine Progression von einer mäßigen nicht proliferativen Retinopathie (NPDR) zu einer schweren NPDR zu erleiden oder frühe Veränderungen einer proliferativen diabetischen Vitreoretinopathie aufweisen, muss aus haftungsrechtlicher Sicht berücksichtigt werden, dass sinnvolle und notwendige Kontrollintervalle nicht vernachlässigt werden dürfen.</p> <p>Zudem deuten die beschriebenen Schwankungen der zentralen Netzhautdicke in der VIVID- und VISTA-Studie an,</p>	<p><a href="#">_Variation/human/002392/WC500172846.pdf</a>).</p>

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dass zumindest eine Subgruppe mit 2-monatlichen Behandlungsintervallen unterbehandelt sein dürfte (Figure 2 aus Krobelnik et al).<sup>3</sup> Bisher ist es auf Grund der Publikationsphilosophie des pharmazeutischen Unternehmers nicht möglich, das Ausmaß der Überbehandlung während der ersten 5 Behandlungen oder das Ausmaß der Unterbehandlung in den Monaten danach von externer Seite zu bewerten.</p> <p>Die vom pU vorgesehenen Kontrolluntersuchungen dürfen keinesfalls die nach den Leitlinien vorgeschlagenen Intervalle – unabhängig von der Notwendigkeit, ggf. ein DMÖ zu behandeln, - unterlaufen.</p>	
<p>3. Das Verzerrungspotential für einen indirekten Vergleich der Phase-3 Studien kann auch durch die internistischen Parameter erhöht sein. Nach den nationalen Versorgungsleitlinien sind die Güte der Stoffwechselkontrolle und die Einstellung des Blutdrucks bekannte Einflussfaktoren, was das Risiko eines Makulaödems oder das Risiko einer Progression des Stadiums betrifft.</p> <p>Ohne entsprechende Langzeitstudien ist nicht auszuschließen, dass ein Mensch mit schlechter Einstellung von Blutzucker und Blutdruck mittel- bis langfristig ein höheres Risiko für ein Rezidiv bzw. geringeren Nutzen der Therapie haben könnte. Wenn mögliche Unterschiede der primären Endpunkte sich in den betrachteten kurzen Verlaufsinter-</p>	<p>Hinsichtlich der Studien-, Interventions- und Patientencharakteristika bestehen Unterschiede zwischen den Aflibercept- und den Ranibizumab-Studien, insbesondere bezüglich der erlaubten Zusatzbehandlungen. Insgesamt werden die Aflibercept- und Ranibizumab-Studien jedoch als hinreichend ähnlich für einen adjustierten indirekten Vergleich angesehen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>vallen nicht darstellen, schließt das ihre Relevanz für den klinischen Alltag nicht aus.</p> <p>In der VIVID-Studie betrug der Anteil von Menschen mit einem HbA1c &gt; 8 zwischen 31.8 und 40.4%, in der VISTA-Studie entsprechend zwischen 29.2 und 37.7% (RESTORE: 26%). Beide Studien ließen einen HbA1c von bis zu 12 (RESTORE: 10) als Einschlussgrenze zu.<sup>3,4</sup> Diese Unterschiede der Populationen werden aus der Tabelle 7 (Seite 21, 2.3.1.2) des IQWiG unzureichend deutlich.</p>	
<p>4. Das IQWiG hat in der Nutzenbewertung (Abschnitt 2.3.2.1) zwar vor der Beurteilung der Morbidität, Verbesserung und Verschlechterung der Sehschärfe um <math>\geq 10</math> ETDRS-Buchstaben auf das hohe Verzerrungspotential der indirekten Vergleiche hingewiesen, jedoch keine Stellung zur Bedeutung der unterschiedlichen Einschlussgrenzen bezogen.</p> <p>Es muss davon ausgegangen werden, dass bei der Betrachtung der mittleren Veränderung der Sehschärfe ein Ceiling-Effekt als Einflussfaktor zu berücksichtigen ist. Bevor „keine statistisch signifikante[n] Unterschied[e] zwischen Aflibercept und Ranibizumab“ im indirekten Vergleich festgestellt werden, sollte also auf die Relevanz der unteren Visusgrenze hingewiesen werden. In VIVID- und VISTA-Studien durften Menschen mit einer Sehschärfe von 20/320 (24 Buchstaben) eingeschlossen werden,<sup>3</sup> in RES-</p>	<p>Die Erläuterungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>TORE und REVEAL dagegen 20/160 (39 Buchstaben).<sup>4,5</sup> Eine Möglichkeit würde daher eine Adjustierung der mittleren Visusänderung nach der Ausgangs-Sehschärfe sein.</p>	
<p>5. Die Kosten der Lasertherapie sind nicht korrekt angegeben. In Abschnitt 3.2.4 der Dossierbewertung gibt das IQWiG an: <i>„Der pU setzt für postoperative Kontrollen bei Aflibercept und Ranibizumab die Ziffern des einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) 06334/06335 (10,13€/ Untersuchung) an. Diese Ziffern unterliegen verschiedenen Abrechnungseinschränkungen und sind nicht in der vom pU angenommenen Häufigkeit ansetzbar. Alternativ können die EBM-Ziffern 31716 oder 3171 angesetzt werden, die mit etwas höheren Kosten einhergehen (22,18 € bzw. 16,11 € / Untersuchung).“</i></p> <p>Sowohl die Annahme des pU, als auch die Bewertung und Anmerkung des IQWiG sind allerdings nicht korrekt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Die Ziffern 06334/06335 entsprechen jeweils einer „Zusatzpauschale für die Betreuung eines Patienten nach Durchführung einer intravitrealen Medikamenteneingabe“ und dürfen frühestens 6 Wochen nach der letzten IVOM dieses Auges abgerechnet werden. Im Gegensatz dazu dürfen die Ziffern 31716 bzw. 31717 für die postoperative Nachsorge nur vom 1. bis 21. Tag nach der IVOM dieses Auges angesetzt werden. Diese Ziffern werden also <u>nicht alternativ sondern unabhängig voneinander zu verschiedenen Zeit-</u></li> </ul>	<p>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. Für die intravitrealen Injektion liegen Ziffern des einheitlichen Bewertungsmaßstabes EBM vor (entweder GOP 31371 / 36371 (rechtes Auge) oder GOP 31372 / 36372 (linkes Auge) oder GOP 31373 / 36373 (beide Augen)). Es bestehen jedoch zum Zeitpunkt des Beschlusses keine EBM-Ziffern für einen Teil der erforderlichen postoperativen Kontrollen, so dass die hierdurch entstehenden Kosten nicht quantifizierbar sind.</p> <p>Kontrolluntersuchungen, wie z.B. Visuskontrollen, Funduskopie, Fluoreszeinangiographie, Spectral Domain Optische Kohärenz-Tomographie (SD-OCT), sind bei allen Therapieoptionen unerlässlich. Dabei ergeben sich bezüglich der entstehenden Kosten keine Unterschiede zwischen den Therapiealternativen.</p> <p>Die Fachinformation von Aflibercept empfiehlt, das Behandlungsintervall nach 12 Monaten auf dem funktionellen und morphologischen Verlauf zu basieren. Das Kontrollintervall soll durch den behandelnden Arzt festgesetzt werden. Die Kosten für die morphologischen Untersuchungen, z.B. optische Kohärenz-Tomographie OCT, sind zum Zeitpunkt des Beschlusses nicht zu</p>

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>punkten abgerechnet.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Die Ziffern 06334/06335 dürfen im ersten Jahr nach der letzten IVOM dieses Auges bis zu sechs Mal ab 6 Wochen nach der letzten IVOM abgerechnet werden, wobei der Abstand zwischen zwei Abrechnungen 4 Wochen betragen muss. Dieser Aspekt mit den entsprechenden Kosten fehlt sowohl im Dossier des pU als auch des IQWIG.</li> <li>▶ Des Weiteren wurde die gemäß „Vereinbarung von Qualitätssicherungsmaßnahmen nach § 135 Abs. 2 SGB V zur intravitrealen Medikamenteneingabe (Qualitätssicherungsvereinbarung IVOM)“ geforderte Fluoreszeinangiographie (06331) zur Erstindikationsstellung und bei Bedarf zur Indikationsstellung oder zum Ausschluss einer Indikation von Folgebehandlungen wie auch eine Befundung des Fundus (EBM 06333), die vor und auch nach IVOM sowie bei den Verlaufskontrollen im IVOM-freien Intervall gefordert wird, nicht berücksichtigt.</li> </ul> <p>Die Kosten, die zusätzlich durch die intravitreale operative Medikamenteneingabe für die gesetzliche Krankenversicherung entstehen, setzen sich zusammen:</p> <p><b>Grundpauschale-</b> 06211 bzw. 06212 (12,87€ bzw. 15,20 €) 4 Mal p.a.</p> <p>(NB: Hier wurden 14,90 Euro angegeben, bei denen wir denken, dass hier ein gewichtetes Mittel der Ziffern 06211 und 06212 angesetzt wurde)</p> <p><b>Pauschale für die fachärztliche Grundversorgung-</b> 06220 (2,13€)</p>	<p>quantifizieren, da diese Untersuchungen bisher nicht im EBM abgebildet sind.</p> <p>Aufgrund der individuellen Festlegung der Kontrollintervalle können bezüglich der entstehenden Kosten keine Unterschiede zwischen den Therapiealternativen angegeben werden.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>anzusetzen vom Operateur in den Quartalen, in denen keine Injektion vorgenommen wird, und von einem Nicht-Operateur (Kontrollen) in allen Quartalen  <b>Strukturpauschale- 06225 (11,24€)</b>  anzusetzen vom Operateur in den Quartalen, in denen keine Injektion vorgenommen wird, und von einem Nicht-Operateur (Kontrollen) in allen Quartalen  <b>Fluoreszeinangiographie 06331 (44,27€)</b>  Obligat zur Erst-Indikationsstellung, zusätzlich danach bei Bedarf geschätzt bei 50% der Patienten im 1. Jahr und im 2. Jahr bei 15%  <b>Perimetrie 06330 (14,18)</b>  Eine Perimetrie wird bei Patienten mit diabetischer Makulopathie in Form eines Amsler-Tests häufiger durchgeführt, um die Beeinträchtigung des zentralen Gesichtsfeldes beurteilen zu können.  <b>Binokulare Untersuchung des Augenhintergrundes 06333 (5,17€)</b>  jeweils prä- und post-operativ bei jeder IVOM, wie auch bei Kontrolluntersuchungen nach Beendigung/aussetzen der IVOM-Therapie anzusetzen  <b>Intraokularer Eingriff der Kategorie Z131371 bzw. 31372 (163,90€)</b>  Eingabe der Medikamente (in diesem Falle werden nur die ambulanten, einseitigen Kosten berücksichtigt, der Eingriff kann u.U. auch belegärztlich erfolgen, dies dürfte aber nur sehr selten</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Fall sein; auch eine OP beider Augen am gleichen Tag wird aus Risikogründen eigentlich vermieden und nur bei Patienten vorgenommen, die bspw. keine Transportmöglichkeit o.Ä. haben)</p> <p><b>Post-operative Überwachung</b> 31502 (26,14€) Die post-operative Überwachung ist bei Patienten mit entgleis-tem Hypertonus oder anderen Risiken erforderlich. Dies ist aufgrund der Morbidität der Patienten bei ca. 25% der Patienten notwendig.</p> <p><b>Anästhesie im Rahmen der OP</b> 31821 (98,16€) Diese Leistung ist nur in Einzelfällen notwendig (geschätzt in 1-2% der Fälle) und muss auch vom Operateur schriftlich begründet werden.</p> <p><b>Post-operative Kontrolle innerhalb von 21 Tagen post-operativ</b> 31716 bzw. 31717 (22,18€ bzw. 16,11€) Die post-operative Kontrolle wird geschätzt in 80% der Fälle von einem nicht-operativ tätigen, behandelnden Augenarzt übernommen (31716) und in 20% der Fälle vom Operateur selbst (16,11€)</p> <p><b>Zusatzpauschale für die Betreuung eines Patienten nach Durchführung einer IVOM-</b> 06334 bzw. 06335 Diese Ziffer darf frühestens 6 Wochen nach der letzten Injektion dieses Auges und maximal 6 Mal nach der letzten Injektion innerhalb von 12 Monaten abgerechnet werden. Die Ziffer darf frühestens wieder nach 28 Tagen in Ansatz gebracht werden. Bei der Behandlung entsprechend der Fachinformation er-</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>geben sich daraus folgende ungefähre Vergütungen nach EBM (alle Untersuchungen nur beim Operateur):</p> <p>a) Behandlung nach Fachinformation für Eylea:  im ersten Jahr: ca. 1800 €  im zweiten Jahr: minimal ca. 234 € und maximal ca. 1387 €  Summe (2 Jahre): minimal ca. 2034 € und maximal ca. 3187 €</p> <p>b) Behandlung entsprechend den Empfehlungen der wissenschaftlichen Fachgesellschaften:  im 1. Jahr: minimal ca. 1078 € und maximal ca. 2584 €  im 2. Jahr: minimal ca. 160 € und maximal über 2000 €  Summe (2 Jahre): minimal ca. 1238 € und maximal ca. 4500 €</p> <p>Zusammenfassung: zu den EBM-Kosten ergibt die Kalkulation der ärztlichen Leistung im Durchschnitt ähnliche Honorare für die EBM-Abrechnung der ärztlichen Leistungen sowohl für die Behandlung nach Fachinfoformation als auch für die Bedarfsabhängige Gabe entsprechend den Empfehlungen der Fachgesellschaften, nämlich ca. 2500 € für die ersten 2 Jahre der Therapie eines Auges mit diabetischem Makulaödem. Die theoretisch mögliche Obergrenze an Behandlungen unterscheidet sich nach unserer Einschätzung nicht.</p> <p>Bisher liegen keine eindeutigen Hinweise auf eine für Afibercept und Ranibizumab differente durchschnittliche IVOM-Anzahl, wenn nach PRN-Schema entsprechend den Empfehlungen der augenärztlichen Fachgesellschaften</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>behandelt wird, sodass sehr ähnliche Kosten für die EBM-Abrechnung der ärztlichen Leistungen bei einer Behandlung mit Aflibercept wie bei der Behandlung mit Ranibizumab anfallen dürften.</p> <p>Bezüglich der Bewertung der Lasertherapie müssen die Probleme mit der schwierigen Standardisierbarkeit und der ausreichend langen Verlaufszeiträume beachtet werden.</p> <p>Möglicherweise haben alle berichteten Untersuchungen die gebildete Subgruppe mit klinisch signifikantem Makulaödem nur unzureichend untersucht. Auf Basis der ET-DRS-Studie kann in diesen Situationen der Einsatz einer fokalen Laserkoagulation abgewogen werden. Weil jedoch nicht unbedingt relevante funktionelle Einschränkungen bei dieser Konstellation vorhanden sein müssen, ist nicht immer eine Behandlung notwendig.</p>	
<p>6. Insgesamt ist zu beachten, dass sich die bewerteten Wirksamkeitsstudien zu wenig mit der Frage beschäftigen, wann der maximal zu erwartende Nutzen für den einzelnen Betroffenen und somit das Ende der Behandlung erreicht ist. Zukünftige Untersuchungen müssen klären, welche Wirksamkeitskriterien die Fortsetzung einer Behandlung als nicht aussichtsreich erscheinen lassen.</p> <p>Für Ranibizumab deutet die 5-Jahres-Auswertung der prospektiven Erfassung der DRCR.net Studie (Protokol I)</p>	<p>Die Argumente wurden gewürdigt, hatten jedoch keine Konsequenzen für die Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>an, dass im Laufe der Behandlung zunehmend weniger intravitreale operative Medikamentenapplikationen erforderlich werden (Anzahl der Behandlungen/Median erstes Jahr: 9, zweites Jahr: 3, drittes Jahr: 2, viertes Jahr: 1, fünftes Jahr: 0).<sup>6</sup> Es ist daher davon auszugehen, dass auf Basis der 12-Monatsdaten noch keine abschließende Bewertung von Wirksamkeit, Aufwand und Kosten der Behandlung des diabetischen Makulaödems mit Aflibercept über diesen Zeitraum möglich ist.</p>	

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

1. Protocol T. DRCR.net. [<http://drcrnet.jaeb.org/Studies.aspx?RecID=206>]
2. Bayer healthcare GmbH. Fachinformation Eylea 40mg/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche. Seite 1, mittlere Spalte vom August 2014. Bayer Healthcare 014339-5962.
3. Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS, Midena E, Kaiser PK, Terasaki H, Marcus DM, Nguyen QD, Jaffe GJ, Slakter JS, Simader C, Soo Y, Schmelter T, Yancopoulos GD, Stahl N, Vitti R, Berliner AJ, Zeitz O, Metz C, Brown DM. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014 Nov;121(11):2247-54
4. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, Sutter F, Simader C, Burian G, Gerstner O, Weichselberger A; RESTORE study group. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011 Apr;118(4):615-25
5. Ohji M, Ishibashi T. Efficacy and safety of ranibizumab 0.5 mg as monotherapy or adjunctive to laser versus laser monotherapy in asian patients with visual impairment due to diabetic macular edema: 12-month results of the REVEAL study; presentation abstract [online]. In: Translational research: seeing the possibilities; ARVO 2012; 06.-09.05.2012; Fort Lauderdale; USA. 09.05.2012 [Zugriff: 21.11.2014]. URL: <http://www.abstractsonline.com/Plan/ViewAbstract.aspx?mID=2866&sKey=33d868e0-ab8d-406c-b25e-15fff568bf34&cKey=4a8712da-de4e-4f18-a3ad-6140801095c7&mKey=f0fce029-9bf8-4e7c-b48e-9ff7711d4a0e>.
6. Elman MJ, Ayala A, Bressler NM, Browning D, Flaxel CJ, Glassman AR, Jampol LM, Stone TW; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Intravitreal Ranibizumab for Diabetic Macular Edema with Prompt versus Deferred Laser Treatment: 5-Year Randomized Trial Results. *Ophthalmology* 2014, Article in Press.

### 5.3 Stellungnahme der Pharm-Allergan GmbH

Datum	<< 23.12.2014 >>
Stellungnahme zu	<< Afibercept/Eylea® >>
Stellungnahme von	<< Pharm-Allergan GmbH>>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pharm-Allergan GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Anmerkung zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p><b>Vorbemerkung</b></p> <p>Laut § 6 Satz 3 der Verfahrensordnung des G-BA sind „bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</li><li>2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung erbringbar sein.</li><li>3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.</li><li>4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet gehören“ [1].</li></ol> <p>Der G-BA hat im März 2014 für Aflibercept (Eylea®) im Anwendungsgebiet „Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems (DMÖ)“ für Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ bei Beteiligung der Fovea Ranibizumab und für Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ ohne Beteiligung der Fovea die fokal/ grid-Laserfotokoagulation als zweckmäßi-</p>	<p>Seit 26. August 2014 ist Dexamethason als intravitreales Implantat zugelassen für die „Behandlung von Erwachsenen mit einer Sehbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems (DMÖ), die pseudophak sind oder auf eine Therapie mit Nicht-Kortikosteroiden unzureichend ansprechen oder bei denen diese als unpassend angesehen wird“. Dexamethason (intravitreales Implantat) wird allerdings zum gegenwärtigen Zeitpunkt als noch nicht ausreichend in der praktischen Anwendung bewährt sowie nicht dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im Anwendungsgebiet entsprechend angesehen und damit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie betrachtet.</p>

Stellungnehmer: Pharm-Allergan GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ge Vergleichstherapie festgelegt [2].</p> <p>Bei der Darstellung der zugelassenen Arzneimittel im Anwendungsgebiet wurde durch den G-BA für Dexamethason (Ozurdex®) eine Fachinformation herangezogen, die mittlerweile veraltet ist [2].</p> <p><b>Stellungnahme der Pharm-Allergan GmbH:</b></p> <p>Neben der Anti-VEGF-Therapie Ranibizumab (Lucentis®) ist mit Dexamethason (Ozurdex®) eine weitere medikamentöse Therapieoption zur Behandlung einer Sehbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems verfügbar und sollte bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als zugelassenes Arzneimittel im Anwendungsgebiet berücksichtigt werden.</p> <p><b>Begründung:</b></p> <p>Am 26. August 2014 hat die Europäische Kommission die Zulassung für Dexamethason (Ozurdex®) für Patienten mit einer Sehbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems erweitert [3].</p> <p>Laut Fachinformation ist das Anwendungsgebiet konkret definiert als „Behandlung von Erwachsenen mit einer Sehbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems (DMÖ), die pseudophak sind oder auf eine Therapie mit Nicht-Kortikosteroiden unzureichend ansprechen oder bei denen diese als unpassend angesehen wird“ [4].</p> <p>Pseudophake Patienten haben – in der Regel nach einem operativen Eingriff infolge eines Kataraktes – eine künstliche Linse erhalten. Das Risiko zur Pseudophakie nimmt mit zunehmendem Alter zu. Daten zur Charakterisierung der Studienpopulation (Tabelle 4-14 Modul 4C) aus zwei RCTs zu Aflibercept zeigen im Median ein Alter von 62-65. In der Versorgungsrealität ist davon auszugehen, dass die für das Anwendungsgebiet in Frage kommenden Patienten ein noch höheres Alter</p>	

Stellungnehmer: Pharm-Allergan GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>aufweisen und das Risiko für einen Katarakt und Pseudophakie als vergleichsweise hoch anzusehen ist.</p> <p>Gemäß der Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zeigen diese pseudophaken Patienten unter Steroid-Präparaten ein „günstigeres Nutzen-Risiko-Profil“ (S. 3 [5]). Nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse sind Kortikosteroide daher neben Anti-VEGF-Therapien als Therapieoption für pseudophake Patienten anzusehen [5]. Dexamethason (Ozurdex®) gehört folglich zumindest für einen Teil des Anwendungsgebietes zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p>	
<p><u>Häufigkeit der Arztbesuche unter Anti-VEGF-Therapie</u></p> <p><b>Vorbemerkung:</b></p> <p>Dexamethason (Ozurdex®) als weitere Therapieoption im Rahmen der Behandlung einer Sehbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems weist eine deutlich niedrigere Injektionsfrequenz im Vergleich zur Anti-VEGF-Therapie auf. Entsprechend geeignete DMÖ-Patienten können laut Fachinformation mit 1-2 Injektionen im Jahr („Wiederholungsbehandlungen können nach ungefähr sechs Monaten durchgeführt werden“) [4] bereits von einer schnellen und langanhaltenden Visusverbesserung profitieren [6]. Anti-VEGF müssen demgegenüber häufiger im Jahr injiziert werden, um ihre Wirkung zu entfalten (Aflibercept Eylea® 8x im ersten Jahr/ 0-6 x in den Folgejahren [7]; Ranibizumab® 3-12x im ersten Jahr/ 0-12 in den Folgejahren [8]).</p> <p><b>Stellungnahme der Pharm-Allergan GmbH:</b></p> <p>Dieser Vorteil von Dexamethason (Ozurdex®) sollte entsprechend berücksichtigt werden, wenn die verschiedenen Therapieoptionen zur Be-</p>	<p>Seit 26. August 2014 ist Dexamethason als intravitreales Implantat zugelassen für die „Behandlung von Erwachsenen mit einer Sehbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems (DMÖ), die pseudophak sind oder auf eine Therapie mit Nicht-Kortikosteroiden unzureichend ansprechen oder bei denen diese als unpassend angesehen wird“. Dexamethason (intravitreales Implantat) wird allerdings zum gegenwärtigen Zeitpunkt als noch nicht ausreichend in der praktischen Anwendung bewährt sowie nicht dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im Anwendungsgebiet entsprechend angesehen und damit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie betrachtet.</p>

Stellungnehmer: Pharm-Allergan GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>handlung einer Sehbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems miteinander verglichen werden.</p> <p><b>Begründung:</b></p> <p>Weniger Injektionen im Jahr bedeuten deutlich weniger Arztbesuche für den Patienten und folglich eine deutliche Erleichterung im Alltag für Patienten und ihre Angehörigen. Je häufiger Injektionen notwendig sind, desto häufiger fallen auch Kontrollen des funktionellen und morphologischen Verlaufes, postoperative Überwachungs- oder Nachsorgemaßnahmen sowie gegebenenfalls weitere Visuskontrollen an, die eine zusätzliche Belastung für die DMÖ-Patienten und höhere Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung nach sich ziehen.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Pharm-Allergan GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>						
Modul 3, S. 74 ff.	<p><u>Angaben zu Jahrestherapiekosten</u></p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Da Dexamethason (Ozurdex<sup>®</sup>) einen Teil des Anwendungsgebietes von Aflibercept (Eylea<sup>®</sup>) abdeckt, sollte die Darstellung der Jahrestherapiekosten um die entsprechenden Kosten von Dexamethason (Ozurdex<sup>®</sup>) ergänzt werden:</p> <table border="1" data-bbox="277 911 1158 1318"> <thead> <tr> <th>Bezeichnung der Therapie</th> <th>Bezeichnung der Patientengruppe</th> <th>Jahrestherapiekosten pro Patient in €</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dexamethason (Ozurdex<sup>®</sup>)</td> <td>Erwachsene mit einer Sehbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems (DMÖ), die pseudophak sind oder auf eine Therapie mit Nicht-Kortikosteroiden unzureichend ansprechen oder bei denen diese als unpassend angesehen wird [4]</td> <td>Erstes Behandlungsjahr: 1.505,66 € - 3.011,32 € (für 1-2 Behandlungen) [4, 9]  Folgejahre: 0 € - 3.011,32 € (für 0-2 Behandlungen) [4, 9]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die Berechnung der Jahrestherapiekosten richtet sich nach der empfohlenen Dosierung nach Fachinformation und setzt sich aus</p>	Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Dexamethason (Ozurdex <sup>®</sup> )	Erwachsene mit einer Sehbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems (DMÖ), die pseudophak sind oder auf eine Therapie mit Nicht-Kortikosteroiden unzureichend ansprechen oder bei denen diese als unpassend angesehen wird [4]	Erstes Behandlungsjahr: 1.505,66 € - 3.011,32 € (für 1-2 Behandlungen) [4, 9]  Folgejahre: 0 € - 3.011,32 € (für 0-2 Behandlungen) [4, 9]	<p>Seit 26. August 2014 ist Dexamethason als intravitreales Implantat zugelassen für die „Behandlung von Erwachsenen mit einer Sehbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems (DMÖ), die pseudophak sind oder auf eine Therapie mit Nicht-Kortikosteroiden unzureichend ansprechen oder bei denen diese als unpassend angesehen wird“. Dexamethason (intravitreales Implantat) wird allerdings zum gegenwärtigen Zeitpunkt als noch nicht ausreichend in der praktischen Anwendung bewährt sowie nicht dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im Anwendungsgebiet entsprechend angesehen und damit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie betrachtet.</p>
Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €						
Dexamethason (Ozurdex <sup>®</sup> )	Erwachsene mit einer Sehbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems (DMÖ), die pseudophak sind oder auf eine Therapie mit Nicht-Kortikosteroiden unzureichend ansprechen oder bei denen diese als unpassend angesehen wird [4]	Erstes Behandlungsjahr: 1.505,66 € - 3.011,32 € (für 1-2 Behandlungen) [4, 9]  Folgejahre: 0 € - 3.011,32 € (für 0-2 Behandlungen) [4, 9]						

Stellungnehmer: Pharm-Allergan GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)											
	<p>folgenden Arzneimittelkosten zuzüglich zusätzlich notwendiger Jahrestherapiekosten zusammen:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 20%;">Arzneimittelkosten</th> <th style="width: 30%;">Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung</th> <th style="width: 10%;">Kosten pro Leistung</th> <th style="width: 40%;">Zusatzkosten pro Patient pro Jahr</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Erstes Behandlungsjahr: 1.316,96 € - 2.633,92 € (für 1-2 Behandlungen)</td> <td rowspan="2"> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intravitreale Injektion</li> <li>• Intravitreale Medikameneingabe am rechten/linken Auge (GOP 31371/31372) [10]</li> <li>• postoperative Behandlung nach der Erbringung der Leistung (GOP 31716) [10]</li> </ul> </td> <td>166,20 € [10]</td> <td>Erstes Behandlungsjahr: 188,70 € - 377,40 € (für 1-2 Behandlungen) [4, 9]</td> </tr> <tr> <td>Folgejahre: 0 € - 2.633,92 € (für 0-2 Behandlungen)</td> <td>22,50 € [10]</td> <td>Folgejahre: 0 € - 377,40 € (für 0-2 Behandlungen) [4, 9]</td> </tr> </tbody> </table>	Arzneimittelkosten	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr	Erstes Behandlungsjahr: 1.316,96 € - 2.633,92 € (für 1-2 Behandlungen)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intravitreale Injektion</li> <li>• Intravitreale Medikameneingabe am rechten/linken Auge (GOP 31371/31372) [10]</li> <li>• postoperative Behandlung nach der Erbringung der Leistung (GOP 31716) [10]</li> </ul>	166,20 € [10]	Erstes Behandlungsjahr: 188,70 € - 377,40 € (für 1-2 Behandlungen) [4, 9]	Folgejahre: 0 € - 2.633,92 € (für 0-2 Behandlungen)	22,50 € [10]	Folgejahre: 0 € - 377,40 € (für 0-2 Behandlungen) [4, 9]	
Arzneimittelkosten	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr										
Erstes Behandlungsjahr: 1.316,96 € - 2.633,92 € (für 1-2 Behandlungen)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intravitreale Injektion</li> <li>• Intravitreale Medikameneingabe am rechten/linken Auge (GOP 31371/31372) [10]</li> <li>• postoperative Behandlung nach der Erbringung der Leistung (GOP 31716) [10]</li> </ul>	166,20 € [10]	Erstes Behandlungsjahr: 188,70 € - 377,40 € (für 1-2 Behandlungen) [4, 9]										
Folgejahre: 0 € - 2.633,92 € (für 0-2 Behandlungen)		22,50 € [10]	Folgejahre: 0 € - 377,40 € (für 0-2 Behandlungen) [4, 9]										

Stellungnehmer: Pharm-Allergan GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Begründung:</b></p> <p>Mit Dexamethason (Ozurdex®) steht seit dem 26.08.2014 [3] eine weitere Therapieoption zur Verfügung, die aufgrund der selteneren Injektionsfrequenz (1-2 Behandlungen im ersten Jahr/ 0-2 Behandlungen in den Folgejahren [4]) im Rahmen der Behandlung des diabetischen Makulaödems deutlich niedrigere Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung verursacht als Aflibercept (Eylea®) mit 8 Behandlungen im ersten Jahr und 0-6 in den Folgejahren oder Ranibizumab (Lucentis®) mit 3-12 Behandlungen im ersten Jahr und 0-12 Behandlungen in den Folgejahren [4, 7, 8]. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund des Wirtschaftlichkeitsgebotes § 12 SGB V („Leistungen müssen ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich sein“ und „dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten“) von besonderer Relevanz.</p>	
Modul 2, S.19 f.	<p><u>Vergleich mit Fluocinolon-Acetonid (Iluvien®)</u></p> <p>Im Dossier wird unter Abschnitt 2.1.2 der Wirkmechanismus von Aflibercept (Eylea®) mit weiteren Therapien verglichen (Modul 2, S. 16 ff.).</p> <p>Beim Vergleich der Wirkmechanismen von Aflibercept (Eylea®) und Fluocinolon-Acetonid (Iluvien®) (S. 19 f.) wird zur Begründung der unterstellten größeren Wirksamkeit der Anti-VEGF-Therapie die Behauptung aufgestellt, dass die „Unterdrückung der VEGF Expression unter der Corticosteroidtherapie nur einer von zahlreichen</p>	<p>Seit 26. August 2014 ist Dexamethason als intravitreales Implantat zugelassen für die „Behandlung von Erwachsenen mit einer Sehbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems (DMÖ), die pseudophak sind oder auf eine Therapie mit Nicht-Kortikosteroiden unzureichend ansprechen oder bei denen diese als unpassend angesehen wird“. Dexamethason (intravitreales Implantat) wird allerdings zum gegenwärtigen Zeitpunkt als noch nicht ausreichend in der praktischen Anwendung bewährt sowie nicht dem allgemein anerkannten</p>

Stellungnehmer: Pharm-Allergan GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>unspezifischen Effekten“ sei, „und dass eine vollständige Suppression der VEGF-Expression zu keinem Zeitpunkt erreicht“ werde.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Diese Behauptung bezieht sich auf die Korticosteroidtherapie allgemein und schließt somit auch Dexamethason (Ozurdex®) ein. Unterschiede zwischen Dexamethason (Ozurdex®) und Fluocinolon-Acetonid (Iluvien®) sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p> <p><b>Begründung:</b></p> <p>Für den angesprochenen Absatz gibt es keine Evidenz; die zitierten Quellen beziehen sich allein auf Fluocinolon-Acetonid (Iluvien®).</p>	<p>Stand der medizinischen Erkenntnisse im Anwendungsgebiet entsprechend angesehen und damit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie betrachtet.</p>
<p>Modul 3C, S. 22 f.</p>	<p><u>Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung</u></p> <p>Im Dossier wird unter Abschnitt 3.2.2 der therapeutische Bedarf innerhalb der Erkrankung diskutiert (Modul 3C, S. 22 f.).</p> <p>In Bezug auf die Steroid-Therapie heißt es, dass diese zwar „potenziell visusverbessernde Eigenschaften“ besitze, jedoch „aufgrund der sehr häufigen Nebenwirkungen“ nur als „Reserveoption“ zu klassifizieren sei.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Diese Beschreibung schließt auch Dexamethason (Ozurdex®) als „stark wirksames Corticosteroid“ [4] mit ein. Die Klassifizierung als</p>	<p>Seit 26. August 2014 ist Dexamethason als intravitreales Implantat zugelassen für die „Behandlung von Erwachsenen mit einer Sehbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems (DMÖ), die pseudophak sind oder auf eine Therapie mit Nicht-Kortikosteroiden unzureichend ansprechen oder bei denen diese als unpassend angesehen wird“. Dexamethason (intravitreales Implantat) wird allerdings zum gegenwärtigen Zeitpunkt als noch nicht ausreichend in der praktischen Anwendung bewährt sowie nicht dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im Anwendungsgebiet entsprechend angesehen und damit nicht als zweckmäßige</p>

Stellungnehmer: Pharm-Allergan GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>„Reserveoption“ trifft auf Dexamethason (Ozurdex®) nicht zu. Dies sollte klargestellt werden.</p> <p><b>Begründung:</b></p> <p>Dexamethason (Ozurdex®) kommt zum einen für Patienten in Frage, die auf eine Therapie mit Nicht-Kortikosteroiden unzureichend ansprechen oder bei denen diese als unpassend angesehen wird [4]. Hier ist Dexamethason (Ozurdex®) die einzige Therapiemöglichkeit neben Fluocinolon-Acetonid (Iluvien®). Zum anderen ist Dexamethason (Ozurdex®) neben Anti-VEGF eine Therapiealternative für pseudophake Patienten [4].</p>	<p>Vergleichstherapie betrachtet.</p>
<p>Dossier M3C, S. 76 f.</p>	<p><u>Angaben zu Versorgungsanteilen</u></p> <p>Im Dossier heißt es unter Punkt 3.3.6 in Modul 3C (S. 76 f.), dass Aflibercept (Eylea®) in Zukunft Versorgungsanteile von Ranibizumab (Lucentis®) übernehmen wird.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Hier ist hinzufügen, dass mit der Zulassungserweiterung von Dexamethason (Ozurdex®) ein „stark wirksames Corticosteroid“ [4] zur Verfügung steht, dass bei folgenden drei Patientengruppen angewendet wird:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erwachsene Patienten, die pseudophak sind,</li> <li>• Erwachsene Patienten, die auf eine Therapie mit Nicht-</li> </ul>	<p>Seit 26. August 2014 ist Dexamethason als intravitreales Implantat zugelassen für die „Behandlung von Erwachsenen mit einer Sehbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems (DMÖ), die pseudophak sind oder auf eine Therapie mit Nicht-Kortikosteroiden unzureichend ansprechen oder bei denen diese als unpassend angesehen wird“. Dexamethason (intravitreales Implantat) wird allerdings zum gegenwärtigen Zeitpunkt als noch nicht ausreichend in der praktischen Anwendung bewährt sowie nicht dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im Anwendungsgebiet entsprechend angesehen und damit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie betrachtet.</p>

Stellungnehmer: Pharm-Allergan GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Kortikosteroiden unzureichend ansprechen oder</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Erwachsene Patienten, bei denen diese als unpassend angesehen wird [4].</li></ul> <p><b>Begründung:</b></p> <p>Es ist anzunehmen, dass neben Aflibercept (Eylea®) auch Dexamethason (Ozurdex®) bei Patienten, die pseudophak sind, Versorgungsanteile von Ranibizumab (Lucentis®) übernehmen wird. Für diese DMÖ-Patienten ist Dexamethason (Ozurdex®) eine zugelassene Therapieoption neben Anti-VEGF-Therapien.</p> <p>In Bezug auf die Patienten, die auf eine Therapie mit Nicht-Kortikosteroiden unzureichend ansprechen oder bei denen diese als unpassend angesehen wird [4], stellt Ozurdex® neben Fluocinolon-Acetonid (Iluvien®) die einzige Therapiemöglichkeit dar.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (2008): Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand: 19.11.2014 [Zugriff: 16.12.2014]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-938/VerfO\\_2014-06-19\\_iK-2014-11-19.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-938/VerfO_2014-06-19_iK-2014-11-19.pdf).
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (2014): Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V\_Vorgang: 2014-09-15 D-137. Stand: März 2014 [Zugriff: 15.12.2014]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-139/2014-12-15\\_Info-zur-zVT\\_Aflibercept\\_nAWG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-139/2014-12-15_Info-zur-zVT_Aflibercept_nAWG.pdf).
3. European Commission (2014): Community register of medicinal products for human use. Stand: 19.12.2014 [Zugriff: 15.12.2014]. URL: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h638.htm#EndOfPage>.
4. Allergan (2010): Ozurdex® 700 Mikrogramm intravitreales Implantat in einem Applikator; Fachinformation. Stand: 08/2014 [Zugriff: 10.12.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschland (2013): Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands - Therapie der diabetischen Makulopathie. Stand: 04/2013 [Zugriff: 10.12.2014]. URL: [http://cms.augeninfo.de/fileadmin/stellungnahmen/17\\_01\\_2011\\_diabet\\_makulopathie.pdf](http://cms.augeninfo.de/fileadmin/stellungnahmen/17_01_2011_diabet_makulopathie.pdf).
6. Boyer DS et al. (2014): Three-Year, Randomized, Sham-Controlled Trial of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Diabetic Macular Edema. Stand: 10.10.2014 [Zugriff: 17.12.2014]. URL: <http://www.aaojournal.org/article/S0161-6420%2814%2900378-9/pdf>.
7. Bayer (2012): Eylea® 40 mg/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche; Fachinformation. Stand: 08/2014 [Zugriff: 10.12.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. Novartis Pharma (2007): Lucentis® Injektionslösung; Fachinformation. Stand: 09/2014 [Zugriff: 10.12.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. ABDA Artikelstamm (2014): OZURDEX® 700 Mikrogramm Implantat i.e. Applikator. Stand: 15.12.2014 [Zugriff: 19.12.2014]. URL: <http://www.pharmazie.com>.
10. Kassenärztliche Bundesvereinigung (2014): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 1. Quartal 2015 (17.12.2014) [Zugriff: 17.12.2014]. URL: [http://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_\\_Stand\\_1.\\_Quartal\\_2015.pdf](http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt__Stand_1._Quartal_2015.pdf).

#### 5.4 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	05.01.2015
Stellungnahme zu	Aflibercept (Eylea®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. <i>Hausvogteiplatz 13</i> <i>10117 Berlin</i> Dr. Andrej Rasch / Tina Orben

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der G-BA hat am 15. Dezember 2014 die vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Aflibercept (Eylea®) von Bayer Vital GmbH veröffentlicht.</p> <p>Die Nutzenbewertung bezieht sich auf das neue Anwendungsgebiet zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems. Bei der zuvor erfolgten Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie teilte der G-BA das Anwendungsgebiet in zwei Subpopulationen auf: (i) Ranibizumab als Vergleichstherapie bei Beteiligung der Fovea und (ii) Fokal/grid-Laserfotokoagulation als Vergleichstherapie ohne Beteiligung der Fovea.</p> <p>Die Bewertung für die erste Teilpopulation erfolgte anhand eines adjustierten indirekten Vergleichs mit Laserfotokoagulation als Brückenkompator. In der Gesamtschau der Effekte aus eingeschlossenen Endpunkten ergibt sich allerdings nach Auffassung des Instituts kein Zusatznutzen für Aflibercept gegenüber Ranibizumab.</p> <p>Für die zweite Teilpopulation sieht das IQWiG ebenfalls keinen Zusatznutzen, da der Hersteller keine Daten vorgelegt habe. Nach Auffassung des Herstellers ist die vom G-BA vorgegebene Teilpopulation (Visusbeeinträchtigung ohne foveale Beteiligung) nicht Gegenstand des Anwendungsgebiets von Aflibercept.</p>	<p>Vor dem Hintergrund der im Stellungnahmeverfahren vorgetragenen Argumente, dass bei einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems in der Regel von einer Beteiligung der Fovea auszugehen ist, erfolgt im Rahmen der Nutzenbewertung keine weitere Betrachtung von Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung ohne Beteiligung der Fovea.</p> <p>Hinsichtlich der Studien-, Interventions- und Patientencharakteristika bestehen Unterschiede zwischen den Aflibercept- und den Ranibizumab-Studien, insbesondere bezüglich der erlaubten Zusatzbehandlungen. Insgesamt werden die Aflibercept- und Ranibizumab-Studien jedoch als hinreichend ähnlich für einen adjustierten indirekten Vergleich angesehen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nach dem Inkrafttreten des AMNOG im Jahr 2011 handelt es sich um den zweiten, seitens des IQWiG grundsätzlich akzeptierten, indirekten Vergleichs mit einer Auswertung der Ergebnisse.</p> <p>Hinsichtlich der Ableitung zur qualitativen Ergebnissicherheit aus einem indirekten Vergleich stellt das IQWiG fest:</p> <p><i>„Nur im Falle guter Qualität eines adjustierten indirekten Vergleichs und einer ausreichenden Zahl an Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial ist eine Heraufstufung der qualitativen Ergebnissicherheit auf mäßig gerechtfertigt. Diese Situation liegt nicht vor, da bezüglich der Ähnlichkeit der Studien Unsicherheit besteht, vorrangig Studien mit hohem Verzerrungspotenzial vorliegen und eine Konsistenzprüfung nicht möglich ist. Aus den vorliegenden Daten können somit maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen bzw. größeren / geringeren Schaden abgeleitet werden.“</i></p> <p>Die Annahmen (z.B. Ähnlichkeit, Konsistenz) des IQWiG zu einer hypothetischen Heraufstufung eines indirekten Vergleichs sind nach Auffassung des vfa wenig praxisrelevant. So ist zunächst darauf hinzuweisen, dass hinsichtlich der Ähnlichkeit von Studien kaum Konstellationen vorstellbar sind, in denen das Institut nicht von einer Unsicherheit in der Ähnlichkeitsannahme ausgehen würde. Zumindest bis zum aktuellen Zeitpunkt sind solche Fallkonstellationen in der Praxis des IQWiG nicht zu beobachten gewesen. Nach über 25 Verfahren mit indirekten Vergleichen und letztlich 2 grundsätzlich akzeptierten Ansätzen, sah das Institut in beiden Verfahren (Ticagrelor und Aflibercept) noch Limitationen</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>hinsichtlich der Ähnlichkeitsannahme. Alleine hier stellt sich die Frage, inwiefern in der Praxis unabhängige Studienprogramme zu absolut homogenen und damit vergleichbaren Studiendesigns und Studienkollektiven führen können. Weiterhin führt das IQWiG auf, dass eine Konsistenzprüfung nicht möglich sei, weswegen u.a. maximal ein Anhaltspunkt abgeleitet werden könne. Grundsätzlich wird seitens des vfa die Relevanz von Konsistenzprüfungen bei indirekten Vergleichen geteilt. Der Forderungen einer Konsistenzprüfung als Voraussetzung für eine Heraufstufung eines indirekten Vergleiches kann jedoch im Rahmen der Nutzenbewertung nach §35a SGB V nicht gefolgt werden, da gerade das Fehlen eines direkten Vergleichs zu der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie indirekte Vergleiche in der Regel erst erforderlich machen. Damit führt eine hypothetische Forderung des Instituts für eine Heraufstufung der qualitativen Ergebnissicherheit ins Leere, da die Forderungen praktisch nicht zu erfüllen sein dürften.</p>	
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Im Rahmen seiner Nutzenbewertung hat das IQWiG eine medizinisch-fachlichen Beraterin (Mat Daniela Claessens, Augenärztliche Gemeinschaftspraxis, Köln) sowie zwei Patientenvertreter (Gehrig, Claus; PRO RETINA Deutschland e. V.; Westermann, Sabine; Deutscher Diabetiker Bund e.V.) eingebunden. Die Fragen an und die Antworten externer Personen dienen der Meinungsbildung beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse der Nutzenbewertung durchaus</p>	<p>Die Argumente wurden gewürdigt, hatten jedoch keine Konsequenzen für die Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA.</p> <p>Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Aflibercept (neues Anwendungsgebiet) 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 Stel-</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>beeinflussen, weil sie zwangsläufig ein subjektives Moment beinhalten. Aus diesem Grund und um das Transparenzgebot, das sich das IQWiG selbst auferlegt hat, einzuhalten, sollten sowohl die Fragen als auch die Antworten veröffentlicht werden, damit der pharmazeutische Unternehmer (pU) dazu Stellung nehmen kann. Außerdem wäre es wünschenswert, wenn in zukünftigen Verfahren mehrere Sachverständige beteiligt werden (z.B. per Delphi-Panel), um das potenzielle Risiko einzudämmen, die Nutzenbewertung auf ggf. verzerrte Einzelmeinungen aufzubauen. Die Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften sowie der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen ist vor diesem Hintergrund zu fordern.</p>	<p>lungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden wurde in der Nutzenbewertung von Aflibercept (neues Anwendungsgebiet) nicht abgestellt.</p>
<p><b>zVT</b></p> <p>Generell ist zunächst anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar eine weitgehend transparente und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherche der Evidenz darstellen, jedoch das Herleiten der abschließenden Definition der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie die darin enthaltenen Anmerkungen im Regelfall weder hinreichend erklären noch begründen.</p> <p>Für die Transparenz des Verfahrens sind dabei weniger die vom G-BA dargestellten Details der Recherchestrategie relevant, sondern vielmehr die Relevanz der Recherche bei der Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwen-</p>	<p>Vor dem Hintergrund der im Stellungnahmeverfahren vorgetragenen Argumente, dass bei einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems in der Regel von einer Beteiligung der Fovea auszugehen ist, erfolgt im Rahmen der Nutzenbewertung keine weitere Betrachtung von Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung ohne Beteiligung der Fovea.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dungsgebiet gehören.“</p> <p>Zu der potenziell erschwerten Verfahrenstransparenz für Dritte kann auch die Praxis der Evidenzdarstellung führen, da darin zuletzt überwiegend Originalabschnitte der Publikationen eingefügt werden. Eine synoptische inhaltliche Darstellung der Evidenz in deutscher Sprache sollte hier regelhaft erfolgen.</p> <p>Unter der Rubrik „<i>Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren</i>“ führt der G-BA in der Regel Dokumente anderer HTA-Institutionen (zumeist NICE) zu den anstehenden Bewertungen der jeweiligen Wirkstoffe sowie die darin enthaltenen Vorschläge und Nennungen zu den möglichen Komparatoren. Im vorliegenden Verfahren verwundert jedoch die Platzierung der Stellungnahme der Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DGO) 2013 „Stellungnahme der deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands: Therapie der diabetischen Makulopathie“ an dieser Stelle. Die benannte Quelle enthält keine Hinweise zu potenziellen Komparatoren im Rahmen einer Bewertung und entspricht eher der therapeutischen Leitlinie. Nach Auffassung des vfa sollte die Quelle analog zu anderen Leitlinien-ähnlichen Dokumenten in der entsprechenden Kategorie aufgeführt werden und insbesondere auch hinsichtlich der verwendeten Methodik, LoE (level of evidence) und GoR (grade of recommendation) berichtet werden.</p> <p>Die durch den G-BA festgelegte Aufteilung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sollte nach Auffassung des vfa für die anste-</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>hende Beschlussfassung kritisch hinterfragt werden, da die vom G-BA festgelegte Option einer Fokal/grid-Laserfotokoagulation als Vergleichstherapie bei Patienten mit einem diabetischen Makulaödem ohne Beteiligung der Fovea offensichtlich nicht dem Regelfall der Versorgung bzw. dem eigentlichen Anwendungsgebiet von Aflibercept (Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems) entspricht. Es bleibt offen, inwiefern eine solche Aufteilung des Anwendungsgebietes medizinisch sinnvoll und versorgungsrelevant ist und nicht nur aus formalen Erwägungen bzw. ausschließlich im Rahmen nur theoretisch bestehender Möglichkeiten erfolgt.</p> <p>Die hier vorliegende Konstellation gleicht dem ähnlich gelagerten Fall der Nutzenbewertung zu Ocriplasmin sowie der dabei ursprünglich vom G-BA formal festgelegten Vergleichstherapie für die asymptomatische vitreomakuläre Traktion. Diese Teilpopulation wurde anschließend vom G-BA gemäß der tragenden Gründen aus folgenden Gründen nicht weiter verfolgt:</p> <p><i>„Gemäß dem vorliegenden Anwendungsgebiet von Ocriplasmin, auf dessen Basis die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt, schließt die Zulassung den Einsatz von Ocriplasmin bei einer asymptomatischen vitreomakulären Traktion nicht aus. Eine in der Wissenschaft und von den Zulassungsbehörden akzeptierte einheitliche Definition des Begriffes „vitreomakuläre Traktion“, die bestätigen würde, dass eine vitreomakuläre Traktion ausschließlich bei symptomatischer Ausprägung vorliegt, liegt bisher nicht vor. Diese Patientengruppe wurde daher bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie be-</i></p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>rücksichtigt.</i></p> <p><i>Nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis ist jedoch eine therapeutische Intervention – dies umfasst auch die Anwendung von Ocriplasmin - in der Krankheitssituation „asymptomatische vitreomakuläre Traktion“ medizinisch nicht indiziert. Deshalb erfolgt keine Bewertung der Patientengruppe „asymptomatische vitreomakuläre Traktion“ im Rahmen der Nutzenbewertung von Ocriplasmin.“</i></p> <p>Trotz aller anatomischen Erklärungsansätzen sowie entgegen allen vom pU eingereichten Publikationen zum unmittelbaren Zusammenhang einer Visusbeeinträchtigung und fovealer Beteiligung schlussfolgert das IQWiG im Sinne einer Beweislastumkehr, dass der pU dennoch keine Beweise vorgelegt hätte, dass eine Visusbeeinträchtigung ohne Foveabeteiligung nicht möglich ist. Noch verwunderlicher wirkt hier der Verweis auf das Modul 2 (Abschnitt 2.1.2) des Herstellers:</p> <p><i>„Dabei beschreibt er, dass im ETDRS etablierten Behandlungsschema Läsionen behandelt würden, die sich zwischen 500 und 3500 µm um das Zentrum der Makula befinden. Etwas später im selben Abschnitt beschreibt der pU, dass die fokale bzw. grid-Laserfotokoagulation die Schwere eines DMÖ lindere, aber selten zu einer vollständigen Rückbildung des Ödems oder gar zu einer Wiederherstellung der Sehschärfe führe. Hieraus lässt sich ableiten, dass die Laserfotokoagulation auch das Ziel hat, beim DMÖ ohne foveale Beteiligung die Sehschärfe zu verbessern und, dass eine Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ auch ohne</i></p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>foveale Beteiligung möglich sein kann.“</i></p> <p>Warum das Institut aus der Beschreibung zum Wirkmechanismus einer Laserbehandlung die Schlussfolgerung zieht, dass die Laserfotokoagulation das Ziel hat, beim DMÖ ohne foveale Beteiligung die Sehschärfe zu verbessern oder, dass eine Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ auch ohne foveale Beteiligung möglich sein kann, lässt sich nicht nachvollziehen. Zum einen gehört eine parazentrale Laserbehandlung laut Modul 2 zum eigentlichen Ansatz der Lasertherapie. Explizit heißt es dazu im Dossier auch:</p> <p><i>„Behandlung aller leckenden Mikroaneurysmen in verdickten Netzhautarealen 500-3.000µm um das Makulazentrum. Unter keinen Umständen Laserherde näher als 500µm an das Makulazentrum heran.“</i></p> <p>Zum anderen suggeriert das IQWiG einen logischen Zusammenhang in der eigenen Beschreibung des Herstellers (<i>„Etwas später im selben Abschnitt“</i>), der nicht auffindbar ist. Die zitierten Passagen sind an deutlich unterschiedlichen Stellen des Abschnittes enthalten und beziehen sich auf unterschiedliche Zusammenhänge (Therapieansatz der Laserkoagulation vs. zu erwartende Ergebnisse). Außerdem bleibt der Verweis des IQWiG auf Modul 2 selektiv. So wird insb. die Fortsetzung des zitierten Textabschnittes nicht aufgeführt. Darin heißt es: <i>„Schwerwiegende Nebenwirkungen einer parazentralen Laserbehandlung beinhalten den Verlust an Sehschärfe, z. B. durch unbeabsichtigte Laserkoagulation der Fovea, Verstärkung des Ödems durch entzündliche Prozesse,</i></p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>prä- oder subretinale Fibrosierungen, chorioidale Neovaskularisationen, Gesichtsfeldausfälle, Metamorphopsien, Farbsehstörungen und die Ausdehnung der Lasernarben bis in die Fovea“.</i></p> <p>Die formale Argumentation des IQWiG im Abschnitt 2.6.1 der vorliegenden Bewertung verstärkt somit eher den Eindruck, dass eine Aufteilung des Anwendungsgebietes zum Einschluss beider Behandlungsansätze nicht der Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 6 Abs. 2 AM-NutzenV entspricht.</p> <p>Die aus den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ kaum nachvollziehbare Aufteilung des Anwendungsgebietes ist auch vor dem Hintergrund der Erstattungsbetragsverhandlung nach §130b SGB V umso kritischer zu diskutieren, da insbesondere eine Quantifizierung der Zielpopulationen mit und ohne Beteiligung der Fovea laut IQWiG nicht vorgenommen werden kann. Sofern der G-BA auch in der anschließenden Beschlussfassung die vom ihm definierte Teilpopulation außerhalb des eigentlichen Anwendungsgebietes aufrechterhalten sollte sowie die Anzahl der GKV-Patienten ausschließlich für die gesamte Zielpopulation benennt, wäre eine verlässliche Trennung der beiden Teilpopulationen für die anschließende Erstattungsbetragsverhandlung nicht mehr eindeutig abzulesen.</p>	
<p><b>Abschnitt 2.6.2.5.3 Ergebnisse</b></p> <p>Der vom IQWiG im Abschnitt 2.6.2.5.3 vorgenommenen Aufteilung der in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten und nicht berücksichtigten Endpunkte kann nach Auffassung des vfa nicht gefolgt werden. Vor dem Hintergrund der angestrebten</p>	<p>Die Sehschärfe wurde in den Studien mit einer Sehtafel gemäß ETDRS-Standard erfasst. Unter der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) wird die Anzahl der korrekt gelesenen Einzelbuchstaben der Sehtafel ("ETDRS-Buchstaben") verstanden. Zur Bewertung von Änderungen der Sehschärfe wurden vom pharmazeutischen</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Verfahrenstransparenz, wäre eine Darstellung der verwendeten Kriterien wünschenswert, woraus nachvollziehbar entnommen werden kann, wie das IQWiG die direkte Patientenrelevanz von Endpunkten/Ereignissen ermittelt. Anderenfalls verbleibt die vom IQWiG vorgenommene Systematik der Dichotomisierung der Ereignisse in patientenrelevante, nicht patientenrelevante oder solche mit dem für das IQWiG unklaren bzw. nicht erkennbaren patientenrelevanten Nutzen dem Leser weitgehend vorenthalten.</p>	<p>Unternehmer verschiedene Operationalisierungen vorgelegt: „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 10</math> ETDRS-Buchstaben“, „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um <math>\geq 10</math> ETDRS-Buchstaben“, „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben“, „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben“, „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert (ETDRS-Buchstaben)“ und „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert (ETDRS-Buchstaben)“.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Vielzahl der vorgelegten Analysen zu multiplen Endpunkten in Bezug auf die Sehschärfe lassen sich zwar vereinzelt statistische Signifikanzen feststellen; insgesamt liegen jedoch über die verschiedenen Analysen zu einzelnen Endpunkten (Effektmaße, Sensitivitätsanalysen) sowie über die verschiedenen Operationalisierungen der Sehschärfe hinweg keine konsistenten Effekte vor. In der Gesamtschau ergibt sich damit für die Dimension Sehschärfe kein klinisch relevanter Vorteil für Aflibercept gegenüber Ranibizumab. Somit lässt sich aus den vorgelegten Daten zur Sehschärfe kein Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber Ranibizumab ableiten.</p>
<p><b>Abschnitt 2.6.2.5.3 Ergebnisse: gesundheitsbezogene Lebensqualität</b></p> <p>Zunächst gilt es festzustellen, dass das IQWiG die Ergebnisse</p>	<p><i>Morbidität</i></p> <p>Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>aus dem EQ-5D nicht mehr in Gänze aus der Bewertung ausschließt, sondern zumindest partiell ausgewertet. Damit ergibt sich zum aktuellen Zeitpunkt jedoch eine nicht nachvollziehbare und nicht verfahrenskonsistente Situation hinsichtlich der Wertigkeit dieses Endpunktes im Verfahren.</p> <p>In einer retrospektiven chronologischen Betrachtung der abgeschlossenen Verfahren ergeben sich nunmehr mehrere, je nach Verfahren abwechselnde, heterogene Auffassungen des IQWiG und des G-BA zur Berücksichtigung der Ergebnisse nach EQ-5D (Index und VAS). Diese Inkonsistenzen in den Verfahren werden im Folgenden aufgezeigt:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. In einer Reihe an früheren Verfahren (frühe Nutzenbewertungen beispielsweise zu Sitagliptin, Telaprevir, Fingolimod sowie Nutzenbewertung zu Tiotropiumbromid) wurden die Ergebnisse des EQ-5D Index und der VAS in die Nutzenbewertung eingeschlossen und als patientenrelevante Endpunkte anerkannt. Auch der G-BA stellt wie z.B. in der Nutzenbewertung zu Ivacaftor bereits fest, dass aus dem EQ-5D Index „zusätzlich statistisch signifikante Vorteile“ resultieren sowie, dass der EQ-5D als weit verbreitetes und valides Erhebungsinstrument zur Erfassung der Lebensqualität gilt und eine Verwendung „dieses generischen Fragebogens zusätzlich zu der Erhebung der Lebensqualität durch den CFQ-R (...) wünschenswert“ ist.</li> <li>2. Für eine Reihe weiterer Verfahren (Crizitinib, Dabrafenib, Regorafenib, Radium-223, Dolutegravir) ändert sich anschließend die Auffassung des IQWiG zum Umgang mit dem EQ-</li> </ol>	<p>Daten zum Gesundheitszustand wurden mithilfe des EQ-5D VAS (visuelle Analogskala des Euro-QoI-5D Fragebogens) erhoben. Im indirekten Vergleich, für den verwertbare Daten aus den Studien VISTA, VIVID und RESTORE vorlagen, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Aflibercept und Ranibizumab.</p> <p><i>Lebensqualität</i></p> <p>Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) ist daher ein Zusatznutzen von Aflibercept im Vergleich zu Ranibizumab nicht belegt.</p> <p>Daten zur Lebensqualität wurden mithilfe des indikationsspezifischen Fragebogens NEI VFQ-25 (National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire) erhoben. Im indirekten Vergleich, für den Daten aus den Studien VISTA, VIVID und RESTORE vorlagen, zeigte sich im Hinblick auf den NEI VFQ-25 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Aflibercept und Ranibizumab.</p> <p>In der Endpunktkategorie Lebensqualität ist daher ein Zusatznutzen von Aflibercept im Vergleich zu Ranibizumab nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>5D. Zum Index merkte das Institut an, dass ein Nutzwert nicht als ein Nutzenparameter interpretierbar sei. Zum VAS wurde ausgeführt, dass diese auf einer einzigen Frage beruhe und deshalb alleine nicht geeignet sei das komplexe Konstrukt gesundheitsbezogene Lebensqualität abzubilden. Beim zwischenzeitlichen Verfahren zum Wirkstoff Afatinib verblieb das IQWiG bei der Auffassung, dass der Summenscore des EQ-5D „nur als „Nutzwert“ und damit nicht als eigentlicher Nutzenparameter interpretiert werden“ könne. Die VAS wurde hierbei weiterhin dem Bereich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet, jedoch nunmehr aus anderen Gründen ausgeschlossen („Die VAS-Daten werden ebenfalls nicht herangezogen, da zu diesen vom pU keine Subgruppenergebnisse vorgelegt wurden“).</p> <p>Die Auffassung des G-BA zum Umgang mit dem EQ-5D änderte sich in der Zwischenzeit ebenso. So wurde z.B. für das Verfahren zum Wirkstoff Radium-223 festgestellt: „Auswertungen zu den einzelnen Domänen wurden nicht vorgelegt. Die Ergebnisse zur VAS alleine sind nicht ausreichend, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität hinreichend abzubilden. Die Ergebnisse zum EQ-5D werden in der vorliegenden Bewertung daher nicht berücksichtigt.“ Damit folgte der G-BA zwischenzeitlich und je nach Verfahren der neuen Argumentation des IQWiG.</p> <p>Die fehlende Nachvollziehbarkeit dieser Herangehensweise wurde vom vfa in früheren Stellungnahmen mehrfach kritisch angemerkt. Hierzu verbleibt der vfa bei seiner Auffassung,</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dass eine Negierung der vom G-BA und vom IQWiG selbst geforderten Lebensqualitätsdaten nicht nachvollzogen werden kann.</p> <p>3. Parallel ist auch festzustellen, dass für die Verfahren zu den bewerteten Orphan Drugs (wie z.B. Pomalidomid oder Riociguat) der EQ-5D seitens des G-BA hingegen weiterhin ausgewertet und die Bewertung aufgenommen wurde. Der EQ-5D wurde vom G-BA u.a. beschreiben als ein „häufig genutzter, valider, generischer Gesundheitsfragebogen, der die selbstberichtete Lebensqualität eines Patienten“ misst. Für die nachfolgenden Verfahren zu den Wirkstoffen Simeprevir und Mirabegron ergibt sich in der Nutzenbewertung des Instituts wiederholt eine andere Auffassung im Umgang mit dem EQ-5D: <i>„Die Auswertung des Nutzwerts wird nicht herangezogen, weil der Nutzwert nach Angaben des pU unter Verwendung des UK Time Trade-Off Wert-Sets ermittelt wurde und damit nicht auf einer Bewertung der Gesundheitszustände durch Patienten beruht. Die VAS fragt den allgemeinen Gesundheitszustand ab und wird deshalb der Morbidität zugeordnet.“</i></p> <p>Einerseits verblieb hier das Institut bei seiner ablehnenden Haltung zum EQ-5D Index. Die abweichende Argumentation bezog sich jedoch nicht mehr auf die fehlende Eignung eines Nutzwertes als Nutzenparameter, sondern auf die Verwendung des UK Tariffs bzw. auf die fehlende Bewertung der Gesundheitszustände durch Patienten. Die EQ-5D VAS wurde in der IQWiG-eigenen Systematik erstmals als eigenständiger Morbiditätsendpunkt gesehen, da diese den allgemeinen Ge-</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sundheitsendpunkt abbildet. Wie schon für die zwischenzeitlich ablehnende Haltung, lieferte das Institut auch für die neue Auffassung zur VAS keine Rationale. Anzumerken ist an dieser Stelle auch, dass aufgrund der nun anderen Kategorie-Zuteilung (Morbidity statt Lebensqualität) der Endpunkt VAS im institutseigenen Algorithmus zur Ableitung des Zusatznutzenausmaßes nicht mehr einer schwerwiegenden Symptomatik, sondern einer nicht schwerwiegenden Symptomatik gleichgestellt wird. Auch hierfür erfolgt seitens des Instituts keine Begründung, obgleich die der institutseigene Algorithmus zur Ableitung des Zusatznutzenausmaßes vom G-BA nicht übernommen wird.</p> <p>Die beiden anschließenden Beschlussfassungen des G-BA zu den jeweiligen Verfahren (Mirabegron und Simeprevir) weichen wiederum sowohl von der neuen IQWiG Auffassung als auch voneinander ab. Während im Beschluss zu Simeprevir die EQ-5D VAS in die Darstellung der Studienergebnisse nach Endpunkten übernommen wurde, sind die EQ-5D VAS Ergebnisse aus der Bewertung zu Mirabegron nicht im Beschluss enthalten. Auch in den tragenden Gründen des G-BA wird zu dieser inkonsistenten und nicht antizipierbaren Verfahrenspraxis keine Erklärung geliefert.</p> <p>4. In der nun vorliegenden Bewertung zu Aflibercept vollzieht sich offensichtlich eine wiederholte Änderung in der Auffassung des Instituts zum Endpunkt EQ-5D Index. So stellt das Institut fest: <i>„Da für den EQ-5D-Nutzwert ausschließlich Ergebnisse aus den Aflibercept-Studien (VISTA und VIVID) vor-</i></p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>liegen, aber nicht auch für die Ranibizumab-Studien, legt der pU die entsprechenden Ergebnisse zwar für die Aflibercept-Studien vor, kann aber keinen adjustierten indirekten Vergleich durchführen. Für die vorliegende Bewertung wird der Tarif daher nicht überprüft, was zur Einschätzung der Patientenrelevanz notwendig wäre und auch die Ergebnisse für den EQ-5D-Nutzwert aus den Aflibercept-Studien werden nicht dargestellt.“</i> Aus dieser kurzen Begründung lässt sich vermuten, dass das Institut seine zwischenzeitliche Auffassung, dass der Index des EQ-5D „nur als „Nutzwert“ und damit nicht als <i>eigentlicher Nutzenparameter interpretiert werden“</i> könne, wieder geändert haben könnte. Die Bewertung des EQ-5D Index scheint nun vom jeweils verwendeten Tarif abhängig zu sein, um seine (für das IQWiG offensichtlich gegebene) Patientenrelevanz als Endpunkt einschätzen zu können (S.66 der Dossierbewertung A14-32).</p> <p>Insgesamt ist nach Auffassung des vfa hier abermals festzuhalten, dass die Akzeptanz der Ergebnisse aus dem weltweit etalieren Instruments EQ-5D einem verfahrensinkonsistenten und nicht nachvollziehbaren Wandel unterzogen ist.</p>	

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

keine Stellungnahme

## 5.5 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	05.01.2015
Stellungnahme zu	Aflibercept / Eylea®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Am 15.09.2014 hat für Aflibercept mit dem Handelsnamen Eylea® ein Verfahren der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V begonnen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15.12.2014 den IQWiG-Bericht - Nr. 263 (Dossierbewertung A14-32) Aflibercept (Eylea®) – Nutzenbewertung gemäß § 35a Abs. 2 SGB V im Internet veröffentlicht.

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung gibt der G-BA gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den betroffenen pharmazeutischen Unternehmen Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Die Novartis Pharma GmbH ist ein betroffenes Unternehmen im Sinne des § 92 Abs. 3a SGB V, da sie die zweckmäßige Vergleichstherapie Ranibizumab (Lucentis®) vertreibt.

Als betroffenes pharmazeutisches Unternehmen im Sinne des § 92 Abs. 3a SGB V nimmt die Novartis Pharma GmbH zu folgenden Punkten Stellung:

- 1) Anmerkungen zur Wirkstärke von Ranibizumab
- 2) Anmerkungen zur verstärkenden Wirkung durch Hemmung des Wachstumsfaktors PIGF
- 3) Anmerkungen zum Bindungsverhalten von Ranibizumab
- 4) Anmerkungen zur mittleren Veränderung der Sehschärfe nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert im indirekten Vergleich

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>1) Anmerkungen zur Wirkstärke von Ranibizumab</b></p> <p>Der pU führt auf Seite 8 in Modul 1C an, dass sich Aflibercept von Ranibizumab unterscheidet ...<i>„durch eine höhere Bindungsaffinität und das breitere Wirkspektrum...“</i>.</p> <p>Die Höhe der Bindungsaffinität von Aflibercept im Vergleich zu Ranibizumab ist in der Literatur umstritten. Untersuchungen von Yu et al.<sup>1</sup> und Yang et al.<sup>2</sup> zeigen, dass beide VEGF-Inhibitoren mit hoher Wahrscheinlichkeit äquipotent sind.</p> <p>Die im Modul 2, auf Seite 18, im Abschnitt „Vergleich mit Ranibizumab“ und Abbildung 2 dargestellte Dauer der biologischen Aktivität von Aflibercept und Ranibizumab entspricht nicht der aktuellen Datenlage. Stewart und Rosenfeld<sup>3</sup> berechneten die Dauer der biologischen Aktivität auf Grundlage von relativen Bindungsaffinitäten, die nicht den aktuellen Stand der Erkenntnisse berücksichtigen (Ranibizumab viel geringer als Aflibercept). Die Vergleichbarkeit der biologischen Aktivität wurde auch in klinischen Studien des pU bestätigt<sup>4</sup>. Im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte ergibt sich kein Unterschied zwischen den Therapien.</p>	<p>Die Argumente wurden gewürdigt, hatten jedoch keine Konsequenzen für die Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA.</p>
<p><b>2) Anmerkungen zur verstärkenden Wirkung durch Hemmung des Wachstumsfaktors PIGF</b></p> <p>Die im Modul 2, Seite 10 unten und folgende Seiten behauptete zusätzliche und verstärkende Wirkung von Aflibercept durch</p>	<p>Die Argumente wurden gewürdigt, hatten jedoch keine Konsequenzen für die Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hemmung des Plazenta-Wachstumsfaktors PIGF ist klinisch nicht nachgewiesen <sup>5,6</sup> .	
<p><b>3) Anmerkungen zum Bindungsverhalten von Ranibizumab</b></p> <p>Entgegen der Behauptung des pU im Modul 2, Seite 15, mittlerer Absatz, dass Ranibizumab nur drei Isoformen (-110, -121, -165) des VEGF-Moleküls bindet, ist nachgewiesen, dass Ranibizumab <u>alle</u> humanen Isoformen von VEGF bindet, ohne Aviditäts-Effekte<sup>7</sup>.</p>	<p>Die Argumente wurden gewürdigt, hatten jedoch keine Konsequenzen für die Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA.</p>
<p><b>4) Anmerkungen zur mittleren Veränderung der Sehschärfe nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert im indirekten Vergleich</b></p> <p>Der pU vergleicht hinsichtlich des Visusanstiegs im Modul 4C, Abschnitt 4.3.2.1.3.1.2, die mittlere Veränderung des BCVA gegenüber dem Ausgangswert. Der indirekte Vergleich erfolgt über einen Brückenkomparator (Lasertherapie).</p> <p>Es wird in diesem Zusammenhang nicht diskutiert, dass bei der REVEAL-Studie, im Gegensatz zu den drei anderen Studien, anscheinend keine Adjustierung für den Baseline-Unterschied vorgenommen wurde. In der Beschreibung der Auswertungsmethodik geht der pU nicht explizit darauf ein, dass ferner insbesondere die Studien RESTORE und VIVID/VISTA einen relevant unterschiedlichen Baseline-Visus aufwiesen. Der mittlere Baseline-Visus in der RESTORE-Studie beträgt 64,7 EDTRS Buchstaben (Ranibizumab 0,5mg) und in den VIVID/VISTA-Studien 58,5/59,4 EDTRS Buchstaben, ein Unterschied von ca. einer Zeile im Seh-</p>	<p>Die Sehschärfe wurde in den Studien mit einer Sehtafel gemäß ETDRS-Standard erfasst. Unter der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) wird die Anzahl der korrekt gelesenen Einzelbuchstaben der Sehtafel ("ETDRS-Buchstaben") verstanden. Zur Bewertung von Änderungen der Sehschärfe wurden vom pharmazeutischen Unternehmer verschiedene Operationalisierungen vorgelegt: „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 10</math> ETDRS-Buchstaben“, „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um <math>\geq 10</math> ETDRS-Buchstaben“, „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben“, „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben“, „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert (ETDRS-Buchstaben)“ und „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert (ETDRS-Buchstaben)“.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Vielzahl der vorgelegten Analysen</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>vermögen der Patienten. Wie in einem Übersichtsvergleich mehrerer Studien zur DMÖ gezeigt werden konnte, beeinflusst der Baseline-Visus den möglichen Visusgewinn umgekehrt proportional<sup>8</sup>. Zusätzlich zeigt diese Auswertung, dass offensichtlich ein Plateau bei ca. 70 EDTRS-Buchstaben der maximalen Sehschärfe besteht, sodass beispielsweise ein niedrigerer Ausgangsvisus zu einem größeren Visusgewinn führen kann. Die Darstellung dieser beschriebenen Effekte ist unserer Meinung nach für die Bewertung aber wichtig für einen adäquaten Vergleich bei allen auf Visusanstieg beruhenden Parametern.</p>	<p>zu multiplen Endpunkten in Bezug auf die Sehschärfe lassen sich zwar vereinzelt statistische Signifikanzen feststellen; insgesamt liegen jedoch über die verschiedene Analysen zu einzelnen Endpunkten (Effektmaße, Sensitivitätsanalysen) sowie über die verschiedenen Operationalisierungen der Sehschärfe hinweg keine konsistenten Effekte vor. In der Gesamtschau ergibt sich damit für die Dimension Sehschärfe kein klinisch relevanter Vorteil für Aflibercept gegenüber Ranibizumab. Somit lässt sich aus den vorgelegten Daten zur Sehschärfe kein Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber Ranibizumab ableiten.</p>

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

1. Yu, L., Liang, X. H. & Ferrara, N. Comparing protein VEGF inhibitors: In vitro biological studies. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 408, 276–281 (2011).
2. Yang, J. et al. Comparison of Binding Characteristics and In Vitro Activities of Three Inhibitors of Vascular Endothelial Growth Factor A. *Mol. Pharm.* 3421–3430 (2014).
3. Stewart, M. W. & Rosenfeld, P. J. Predicted biological activity of intravitreal VEGF Trap. *Br. J. Ophthalmol.* 92, 667–668 (2008).
4. Heier, J. S. et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 119, 2537–2548 (2012).
5. Schmidt-Erfurth, U. et al. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: Ninety-six-week results of the VIEW studies. in *Ophthalmology* 121, 193–201 (2014).
6. Deissler, H. L., Deissler, H., Lang, G. K. & Lang, G. E. VEGF but not PlGF disturbs the barrier of retinal endothelial cells. *Exp. Eye Res.* 115, 162–171 (2013).
7. Ferrara, N., Damico, L., Shams, N., Lowman, H. & Kim, R. Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 26, 859–870 (2006).
8. Sivaprasad, S. et al. Baseline Visual Acuity Strongly Predicts Visual Acuity Gain in Patients with Diabetic Macular Edema Following Anti-VEGF Treatment: A Cross Trial Comparison in DME. *Ophthalmologica* 232 (suppl, 19) (2014).

## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

## Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Wirkstoff Aflibercept  
(Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen  
Makulaödems)**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 27. Januar 2015  
von 10.00 Uhr bis 11.28 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bayer Vital GmbH:**

Frau Appelrath

Herr Dr. Bussfeld

Frau Dr. Dietze

Herr Dr. Schwenke

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)**, für die **Retinologische Gesellschaft (RG)** und für den **Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V. (BVA):**

Herr Prof. Dr. Bornfeld

Herr Prof. Dr. Ziemssen

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Pharm-Allergan GmbH & Co. KGaA:**

Herr Dr. Lindemann

Herr Maier

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Herr Dr. Rose

Herr Wasmuth

Beginn der Anhörung: 10.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen heute Morgen hier beim Gemeinsamen Bundesausschuss. Wir befinden uns wieder einmal in einem frühen Nutzenbewertungsverfahren, im Nutzenbewertungsverfahren zu Eylea®. Es handelt sich ja nicht um ein neues Produkt, um einen neuen Wirkstoff, sondern wir haben im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens und des mündlichen Anhörungsverfahrens über einen möglichen Zusatznutzen zu befinden, der sich für ein neues Anwendungsgebiet ergibt.

Wir hatten bereits mehrere Bewertungen bezogen auf diesen Wirkstoff. Gegenstand der heutigen mündlichen Anhörung ist die IQWiG-Dossierbewertung vom 11. Dezember 2014. Ergebnis ist – kurz zusammengefasst –, dass in beiden gebildeten Gruppen ein Zusatznutzen nicht belegt ist. Zu dieser Dossierbewertung des IQWiG haben wir mehrere Stellungnahmen erhalten, zum einen von Bayer Vital, dann von der DOG, der RG und dem Berufsverband der Augenärzte Deutschlands, dann von Novartis Pharma, von Pharm-Allergan GmbH und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich begrüße alle Stellungnehmer und die Vertreter der pharmazeutischen Unternehmen, die heute hier sind. Der guten Ordnung halber muss ich die Anwesenheit überprüfen. Wir haben heute hier Frau Appelrath, Herrn Dr. Bussfeld, Frau Dr. Dietze und Herrn Dr. Schwenke von Bayer Vital, dann Herrn Professor Bornfeld und Herrn Professor Ziemssen von der DOG, Herrn Dr. Lindemann und Herrn Maier von Pharm-Allergan, vom vfa Herrn Dr. Rasch und Herrn Dr. Werner – er ist neu hier; seien Sie uns herzlich willkommen! –, dann Herrn Dr. Rose und Herrn Wasmuth von Novartis. Sind alle aufgerufen? – Ja.

Wir werden uns heute im Rahmen des mündlichen Anhörungsverfahrens, ohne das jetzt präjudizieren zu wollen, mit den in den Stellungnahmen vorgetragenen Kernpunkten beschäftigen müssen. Da ist zum einen die Frage, was die adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie ist, weil hier ja an verschiedenen Stellen Kritik an der vom G-BA getroffenen Auswahl adressiert wurde. Hier in der Anhörung wäre uns vor allen Dingen eine Einschätzung vonseiten der Fachexperten wichtig. Dann wird es sicherlich um die Frage der Endpunkte bzw. um die Frage der vom IQWiG nicht berücksichtigten Endpunkte in der Dossierbewertung gehen müssen, die aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers und auch aus Sicht einiger anderer Stellungnehmer durchaus eine klinische Relevanz haben. Dann werden wir uns mit der Endpunktkategorie „Lebensqualität“ zu beschäftigen haben und als Add-on mit den Fragen der Kosten der Lasertherapie. – Das sind jetzt einfach einmal so vier Punkte, von denen ich glaube, dass diese auf alle Fälle hier angesprochen werden müssen. Das soll allerdings auf keinen Fall das präjudizieren, was Sie hier vortragen können.

Üblicher Verfahrenshinweis: Wir führen wieder Wortprotokoll. Deshalb bitte jeweils Namen, entsendendes Unternehmen, entsendende Organisation etc. pp. nennen und das Mikrofon benutzen.

Ich würde vorschlagen, wir geben zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit, kurz einzuführen und die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte vorzutragen. Ich habe schon gesehen, dass Frau Dietze das Mikrofon zu sich herangezogen hat. Bitte schön, Sie haben das Wort.

**Frau Dr. Dietze (Bayer Vital):** Sehr geehrter Herr Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir freuen uns, dass wir heute hier sind, um mit Ihnen zu unserem Wirkstoff Aflibercept in der Indikation „Visusbeeinträchtigungen aufgrund eines diabetischen Makulaödems“ zu sprechen. Zunächst möchte ich Ihnen meine Kolleginnen und Kollegen vorstellen. Ganz rechts außen sitzt Frau Meike Appelrath; sie ist Gesundheitsökonomin und hat federführend an diesem Dossier mitgewirkt. Daneben sitzt Herr Dr. Patrick Bussfeld; er leitet bei uns im Hause im Bereich Medizin die Ophthalmologie und Neurologie. Dann kommt Herr Dr. Schwenke, der als Biometriker das Dossier aus statistisch-methodischer Sicht begleitet hat. Ich selbst bin von Hause aus Medizinerin und verantworte bei Bayer die AMNOG-Nutzendossiers.

Inhaltlich möchte ich – Herr Hecken, Sie haben das gerade aufgegriffen – auf die drei Punkte eingehen, die Sie bereits genannt haben: einmal das Krankheitsbild DMÖ und das Anwendungsgebiet von Aflibercept, des Weiteren die Bestimmung der patientenrelevanten Morbiditätsendpunkte und drittens der indirekte Vergleich und die Ableitung des Zusatznutzens.

Beginnen möchte ich mit dem Erkrankungsbild. Beim diabetischen Makulaödem handelt es sich um einen Folgeschaden des Diabetes mellitus, auch Zuckerkrankheit genannt; das heißt, hier kommt es durch eine jahrelange Überzuckerung im Blut zu krankhaften Veränderungen der Gefäße, die Gefäße werden brüchig. Das führt dazu, dass es auch zu Flüssigkeitsaustritten kommen kann. Wenn dieses nun im Bereich des Auges, der Netzhaut passiert – vor allem im Bereich der Mitte der Netzhaut –, dann kommt es zu einem diabetischen Makulaödem.

Wie äußert sich diese Erkrankung beim Patienten? – Das ist sicherlich sehr interessant für Sie. Der Patient bemerkt Sehbeeinträchtigungen bzw. kann Sehbeeinträchtigungen bemerken. Es kommt zu verzerrtem Sehen, zu verschwommenem Sehen, aber auch zu Farb-Sinnstörungen. Im Alltag kommt es zu Leseschwierigkeiten, aber auch zu deutlich anderen, schwereren Erscheinungen. Letztendlich kann diese Erkrankung auch zur Erblindung führen. Die Visusbeeinträchtigung bzw. die Sehbeeinträchtigung ist das zentrale Element des diabetischen Makulaödems und findet sich insofern auch im Anwendungsgebiet und im Wortlaut der Fachinformation wieder. Symptomatisch – und das ist wichtig im Sinne einer relevanten klinischen Visusbeeinträchtigung – wird das diabetische Makulaödem dann, wenn die zentrale Stelle der Makula, die Fovea, betroffen ist. Von daher leiten wir für dieses Indikationsgebiet und die Zielpopulation allein nicht die Patienten ab, die eine Beteiligung der Fovea haben. Für dieses Patientenkollektiv wurde uns Ranibizumab als zVT bestimmt. Ich denke, wir werden im weiteren Verlauf der Anhörung sicherlich darauf zu sprechen kommen.

Als nächsten Themenkomplex würde ich gerne die Bestimmung der patientenrelevanten Morbiditätsendpunkte aufgreifen. Die bestkorrigierte Sehschärfe ist bei der Morbidität sicherlich der zentrale Endpunkt. Diesen zentralen Endpunkt haben wir in verschiedenen Operationalisierungen dargestellt. Diese Operationalisierungen umfassen kontinuierliche als auch binäre Variablen, und die binären Variablen wiederum unterschiedliche Schwellenwert-schnittpunkte. Aus Sicht von Bayer ist es sehr wichtig und sehr relevant, alle Operationalisierungen in Betracht zu ziehen; denn sie sind aus unserer Sicht gleichwertig und auch unbedingt notwendig, um eine vollständige und ganzheitliche Sicht auf diesen Endpunkt zu bekommen. Wir plädieren daher dafür, keine Selektion bestimmter Morbiditätsendpunkte vorzunehmen, sondern alle Operationalisierungen, die wir dargestellt haben, zu berücksichtigen.

Damit komme ich schon zum dritten Punkt, dem indirekten Vergleich und der Ableitung des Zusatznutzens. Wie Sie gesehen haben, haben wir in diesem Indikationsgebiet keine direkte Vergleichsstudie zwischen Aflibercept und Ranibizumab vorliegen. Aus diesem Grund haben wir einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher durchgeführt. Sehr schön aus unserer Sicht ist, dass dieser indirekte Vergleich auch vom IQWiG methodisch akzeptiert wurde. Was die Interpretation dieser Ergebnisse angeht, liegen wir natürlich etwas auseinander. Insgesamt sehen wir für die Ergebnissicherheit eine relativ hohe qualitative Sicherheit vorliegen vor dem Hintergrund, dass wir vier randomisierte kontrollierte Studien als Ausgangsbasis haben, zwei je Wirkstoff, die alle den Evidenzlevel 1b haben. Diese Studien konnten wir aufgrund der Homogenität der Endpunkte zu Metaanalysen zusammenfassen. Diese haben den Evidenzlevel 1a. Diese Metaanalysen wiederum sind, wie Sie gesehen haben, die Basis für den indirekten Vergleich, den wir gerechnet haben. Dieses war auch deswegen möglich, weil wir über die Studien hinweg eine gewisse methodische Gleichartigkeit vorliegen haben, sodass wir diesen indirekten Vergleich über die Wirkstoffe hinweg durchführen konnten. Insgesamt sehen wir damit die Ergebnissicherheit als hoch an und bewerten diese mit „Hinweis“.

Damit kommen wir zum Ausmaß des Zusatznutzens. Was die Endpunkte „Mortalität“, „Lebensqualität“ und „UEs“ angeht, ist die Sachlage recht klar. Dort gibt es keine statistisch signifikanten Unterschiede; das heißt, wir sehen hier keine Unterschiede zwischen den Substanzen Aflibercept und Ranibizumab. Anders sieht das bei der Morbidität aus. Da konnten wir bei den kontinuierlichen Parametern statistisch signifikante Vorteile für Aflibercept nachweisen; diese haben wir auch entsprechend bestätigt durch den Effektschätzer Hedges  $g$ . Es ist nur der Einbeziehung der IQWiG-Methodik geschuldet, dass der Zusatznutzen als nicht quantifizierbar ausgezeichnet wird.

Bei den binären Variablen ist die Situation heterogen. Wir haben Variablen und Effektstärkemaße, wo wir statistisch deutlich signifikant sind und damit den Vorteil von Aflibercept belegen. Wir haben andere Effektstärken, wo wir deutliche numerische Unterschiede haben. Das ist – das können wir sagen – wiederum dem indirekten Vergleich als solchem geschuldet; beim indirekten Vergleich haben wir nun vergleichsweise breite Konfidenzintervalle, sodass wir nicht für alle Effektstärken ein gleichartiges Bild mit statistischer Signifikanz nachweisen konnten. Insgesamt sehen wir somit über die Endpunkte in der Gesamtschau einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Zusammenfassend ist es uns wichtig, zu sagen, dass bei der Beurteilung des Zusatznutzens zu Aflibercept alle Morbiditätseindpunkte, aber auch alle Effektstärkemaße Berücksichtigung finden. Wir haben dies in unserem Dossier getan. Wir haben ein umfassendes Bild dargelegt und sind der Ansicht, dass wir hier einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vorliegen haben.

Damit möchte ich enden und gebe zurück an Sie, Herr Hecken.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diesen Überblick und für diese Einführung. – Ich schaue in die Runde: Gibt es dazu unmittelbar Fragen? – Frau Wieseler, bitte

**Frau Dr. Wieseler:** Ich möchte die Diskussion beginnen. Aus unserer Sicht geht es sicherlich primär um die Auswahl der Endpunkte und dann auch um die Umsetzung der Berechnung des Hedges  $g$ . Da haben wir nach wie vor Fragen.

Sie haben ganz richtig beschrieben, dass Sie für den Endpunkt „Sehschärfe“ – sicherlich ein zentraler Faktor bei dieser Erkrankung – verschiedene Operationalisierungen gewählt haben, insgesamt vier Operationalisierungen. Für diese vier Operationalisierungen haben Sie dann jeweils drei verschiedene Analysen gerechnet, das heißt, Sie legen einen ganzen Strauß, eine ganze Matrix von Ergebnissen und von p-Werten vor. Das sehen wir als kritisch an. Das ist ein multiples Testen; da wird es dann schwierig, zu sagen: Dieses einzelne, statistisch signifikante Ergebnis, das ich hier sehe, hat tatsächlich eine Bedeutung. – Sie haben in dieser Matrix an einzelnen Punkten statistische Signifikanzen, aber eben nicht konsistent über die Operationalisierungen.

Die Aufgabe, vor der wir dann stehen, ist, diese Fehleinschätzung aufgrund des multiplen Testens zu vermeiden. Wir haben da die von unserer Seite präspezifizierte Methodik angewendet. Das ist also keine willkürliche Auswahl an Endpunkten, die wir aus diesem Strauß, den Sie angeboten haben, vorgenommen haben; vielmehr haben wir eine in unserem Methodenpapier präspezifizierte Methodik angewendet. Sie besteht zum einen darin, dass wir uns bei so einem Endpunkt fragen müssen: Was ist denn ein relevanter Unterschied, also was ist ein Unterschied, der für den Patienten spürbar wird, der für den Patienten eine Bedeutung hat? – Da haben wir in unserem Methodenpapier ein dreistufiges Vorgehen definiert. Wenn wir für ein kontinuierliches Maß haben eine empirisch erhobene relevante Differenz haben, dann wählen wir diese Operationalisierung. Wenn das nicht der Fall ist, gehen wir auf eine Responder-Analyse. Wenn wir keine Responder-Analyse haben, dann gehen wir auf eine Berechnung des Hedges  $g$ . Dieser Methodik sind wir gefolgt und haben deshalb Ihre Responder-Analyse ausgewählt. Die Auswertung dieser Responder-Analyse finden Sie im Bericht.

Dann haben Sie zwei Responder-Analysen mit zwei verschiedenen Response-Kriterien vorgelegt. Das haben sie auch bereits erläutert. Wir haben uns für die Responder-Analyse entschieden, für die in der Literatur Daten vorliegen, dass das der minimale Unterschied ist, den ein Patient spürt. Mit diesem Vorgehen haben wir versucht, zu vermeiden, dass wir wegen der Vielzahl der Endpunkte, die Sie betrachten, eine falsche Antwort auf unsere Frage geben, einfach weil wir ein zufälliges Ergebnis herausgreifen. Insofern aus unserer Sicht ein adäquates Vorgehen gemäß einer im Methodenpapier präspezifizierten Methodik.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Dr. Wieseler. – Herr Schwenke dazu.

**Herr Dr. Schwenke (Bayer Vital):** Vielleicht gehe ich erst einmal auf die Endpunkte ein. Letzten Endes ging es uns darum, den Endpunkt „Sehschärfe“ möglichst gut darzustellen. Der Endpunkt „Sehschärfe“ hat verschiedene Dimensionen bzw. Perspektiven, und diese Perspektiven wollten wir durch verschiedene Endpunkte darstellen. Letzten Endes sind alle drei Endpunkte – kurz gesagt der metrische Endpunkt, eben die mittlere Änderung zum Ausgangswert, dann die Responder-Analyse mit 10 Buchstaben und die Responder-Analyse mit 15 Buchstaben – etablierte, übliche Endpunkte in klinischen Studien. Üblicherweise wird in dieser Indikation – dazu kann Herr Bussfeld gleich sicherlich auch noch etwas sagen – die Responder-Analyse mit 15 Buchstaben noch häufiger verwendet als die mit 10 Buchstaben. Aber auch diese zwei Responder-Analysen haben natürlich, so ähnlich sie sich sind, ihre Bedeutung, weil eine Änderung um 10 Buchstaben natürlich mehr Ereignisse hervorruft, als wenn wirklich die Änderung um 15 Buchstaben untersucht wird. Dass man eine Veränderung um 15 Buchstaben sieht, also entweder eine Verbesserung oder eine Verschlechterung, ist natürlich ein selteneres Ereignis, was in der Laser-Gruppe nicht so häufig auftritt wie unter

Aflibercept. Der metrische Endpunkt hat hier eine besondere Relevanz, weil die Sehschärfe eben auch kontinuierlich ist, und eine kontinuierliche Abnahme der Sehschärfe dann auch zu einer Beeinträchtigung für den Patienten führt.

Eine Responder-Analyse kann diesen Aspekt nicht so gut abdecken wie der kontinuierliche Endpunkt. Deswegen haben wir uns entschieden, alle drei Endpunkte darzustellen, nicht nur, weil alle drei patientenrelevant sind, sondern auch, weil sie eben verschiedene Aspekte abdecken. Das erklärt auch, warum man zum Teil Signifikanzen sieht, zum Teil nicht. In den verschiedenen Perspektiven verstecken sich eben unterschiedliche Dimensionen, und in diesen unterschiedlichen Dimensionen wird nicht überall die Signifikanz gesehen, sondern nur in einzelnen Endpunkten, dafür aber unter anderem konsistent über beide metrischen Endpunkte, einmal über die Änderung zur Woche 52 als auch im Mittel über die Änderung von der Woche 4 bis zur Woche 52, was ja der andere metrische Endpunkt ist, den wir uns angeschaut haben. Das heißt, wir schauen uns eben nicht nur an, wie es genau nach 52 Wochen ist, sondern auch, wie es im Mittel über die Zeit der Behandlung ist, also von Woche 4 nach Start der Behandlung bis Woche 52, sodass man sich auch diesen Zeitverlauf, also die mittlere Verbesserung, anschauen kann.

Multiples Testen ist ein interessanter Aspekt, ist hier aber eigentlich nicht adäquat, weil wir ja am Ende nicht verschiedene Zusatznutzen herleiten, sondern über die gesamte Matrix an Operationalisierung für einen Endpunkt einen Zusatznutzen herleiten. Das heißt, diese ganze Information geht in einen Endpunkt ein, in einen Zusatznutzen, und so haben wir es dann auch dargestellt. Die MID liegt vor, und deswegen haben wir auch Responder-Analysen, einmal für 10 und einmal für 15 Buchstaben. Aber, wie schon gesagt, der metrische Endpunkt ist für uns eben auch sehr relevant.

Zum Hedges  $g$  vielleicht noch: Hier wäre es interessant, wie das IQWiG den Hedges  $g$  berechnet hat und wo wir da auseinanderliegen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Bussfeld zur Ergänzung. Danach Sie, Herr Professor Bornfeld, und dann Frau Wieseler.

**Herr Dr. Bussfeld (Bayer Vital):** Ich kann aus der Sicht der Fachabteilung noch hinzufügen und auch noch einmal betonen, dass es natürlich wichtig ist, dass alle Maße oder alle Operationalisierungen gleichwertig nebeneinander stehen. Aber uns ist auch wichtig, dass die 15-Buchstaben-Gewinner hier mit eingeschlossen werden. Warum? 15-Buchstaben-Gewinner und -Verlierer sind ein sehr, sehr häufig publiziertes und auch diskutiertes Maß in der Ophthalmologie. Sie finden es bei allen großen Studien. Dort wird es immer angeführt, entweder unter den primären oder unter den sekundären Endpunkten. Warum ist das so wichtig? Weil die Anti-VEGF-Therapie genau in diesem Bereich auch differenzieren kann. Sie leistet es tatsächlich bei einem Großteil, bei einem signifikanten Anteil der Patienten – je nach Indikation unterschiedlich –, tatsächlich 15 Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert zu gewinnen. Deswegen meinen wir, dass das ein sehr wichtiges Maß ist, das auch berücksichtigt werden muss, gleichberechtigt neben all den anderen, die wir aufgeführt haben. – Vielen Dank.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Bussfeld. – Herr Professor Bornfeld, dann Frau Wieseler.

**Herr Prof. Dr. Bornfeld (DOG, RG, BVA):** Vielen Dank für die Möglichkeit, etwas dazu zu sagen. – Das Erste: Standard ist – das hat Herr Bussfeld gerade gesagt – ein Unterschied in 15 Buchstaben. Das ist ein relevanter Unterschied. Wir müssen uns darüber im Klaren sein, dass wir alle, die wir hier sitzen, über den Tag hinweg auch mit unserem Visus schwanken, ohne dass es uns wirklich stört. Von morgens bis abends haben wir alle einige Buchstaben Unterschied, sodass das ein Bereich ist, in dem wir uns täglich bewegen, der uns gar nicht stört und den wir nicht wahrnehmen. Das heißt, wenn ich einen Effekt nachweisen möchte, detektieren möchte, der dem Patienten wirklich nutzt, dann muss ich eine gewisse Breite, einen gewissen Sprung definieren, der dem Patienten nutzt, und das sind standardmäßig in allen Studien mittlerweile 15 Buchstaben plus bzw. minus. Das ist ein gutes Kriterium für die Effektivität einer Therapie, die sich vom Grundrauschen einer bei uns allen – bei Diabetikern zumal – vorhandenen Visusschwankung über den Tag hinweg abhebt. Das ist, denke ich, im Vordergrund zu sehen. So hat das IQWiG das gesehen. Wir haben ja auch geschrieben, dass das eine Methodik ist, die wir nachvollziehen können und auch unterstützen, und dass wir das nicht anders sehen würden.

Zweiter wesentlicher Punkt bei der Betrachtung des diabetischen Makulaödems ist – das haben wir in unserem Statement ausgeführt –, dass es sich um Patienten handelt, die im Schnitt zehn Jahre jünger oder noch jünger sind als Patienten mit einer altersbedingten Makula-Degeneration. Das ist also etwas, das man nicht auf ein Jahr beschränken kann. Die Datenlage ist so, die Studien sind so. Aber es gibt die Studien aus dem DRCCR.net – ich denke, es ist allen bekannt; dies ist ein industrieunabhängiger Forschungsverbund –, die gezeigt haben, dass es natürlich, wie nicht anders zu erwarten war, eine Erkrankung ist, die über viele Jahre geht und bei der die Effektivität, also ob die eine Behandlung besser ist als die andere, nicht nach einem Jahr abgeschlossen werden kann. Vielmehr sind es Behandlungsspannen von mehreren Jahren. Auch wenn die Injektionshäufigkeiten aller Voraussicht nach länger dauern, haben wir erst jetzt Ergebnisse, die zeigen, dass die Betrachtung über ein Jahr oder zwei Jahre notwendig ist, um eine Entscheidung zu treffen, dass dies aber das ganze Geschehen eines diabetischen Makulaödems nur zu kurz abbildet. Das ist bei allen diabetischen Erkrankungen so.

Das heißt, jetzt müssen wir eine Entscheidung treffen. Ich denke, die Vorentscheidung oder das, was das IQWiG dazu geschrieben hat, ist etwas, das wir methodisch nachvollziehen können und auch nicht anders sehen. Aber wir würden immer dafür plädieren, dies auch noch einmal zu bedenken; denn es gibt zunehmend mehr Ergebnisse des DRCCR.net, auch von anderen Extensionsstudien, die mehrere Daten dazu liefern, wie denn der Patient über viele Jahre hinweg profitiert. Er hat eine Geschichte von mehreren Jahren vor sich, und das ist natürlich der relevanteste Endpunkt, nicht der Effekt in einem Jahr, so wichtig er auch sein mag. Daher ist das ein Aspekt, den wir für wichtig halten.

Wir können vielleicht später noch auf die Kontrollintervalle zu sprechen kommen; das passt vielleicht thematisch nicht unbedingt hierhin. Auch dazu haben wir etwas geschrieben. Vielleicht macht es Sinn, später noch etwas dazu zu sagen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Wieseler, bitte.

**Frau Dr. Wieseler:** Einige verschiedene Punkte. Sie haben darauf hingewiesen, dass wir primär das kontinuierliche Maß wählen sollten, weil sich sonst die Beeinträchtigung nicht abbilden ließe. Aber ich denke, gerade das Response-Kriterium beschreibt ja, welchen Un-

terschied ich erreichen muss, damit der Patient das überhaupt spürt. Das hat Herr Bornfeld gerade noch einmal ausgeführt. Also, da würde ich Ihnen widersprechen. Das kontinuierliche Maß ist nicht besser geeignet, die Relevanz eines Effekts für den Patienten abzubilden, als die Responder-Analyse; ganz im Gegenteil.

Sie haben dann weiter ausgeführt, dass Sie diese Vielzahl von Endpunkten zeigen, daraus aber nur einen Zusatznutzen ableiten. Damit hätte ich auch gar kein Problem, wenn Sie in dieser Vielzahl von Endpunkten konsistent Effekte sehen würden. Das ist aber nicht der Fall. Sie sehen in Ihrer Endpunktmatrix einzelne Effekte. Sie sehen auch nicht für einen Endpunkt durch alle Effektmaße Effekte, sondern das sind so einzelne kleine Effekte. Da finde ich es sehr problematisch, aus der Vielzahl der Endpunkte mit einer Vielzahl von eben negativen Ergebnissen dann trotzdem einen Zusatznutzen abzuleiten.

Dann gab es die Frage nach dem Hedges  $g$ . Wir haben aus dem Dossier nicht nachvollziehen können, wie Sie den Hedges  $g$  errechnet haben. Vielleicht noch einmal zur Einordnung: Wenn ich ein kontinuierliches Maß habe und beurteilen möchte, ob der Effekt relevant ist, dann rechne ich dieses Maß Hedges  $g$  aus, und wenn das eine bestimmte Größe hat, dann kann ich sagen: Okay, das ist eine gewisse Größenordnung eines Effektes. – Wie gesagt, wir konnten den Wert, den Sie im Dossier vorgelegt haben, nicht nachvollziehen. Wenn wir ihn nachgerechnet haben, kam da ein anderer Wert heraus. Sie haben ja dankenswerterweise in Ihrer Stellungnahme erläutert, wie Sie das errechnet haben. Sie gehen bei der Berechnung des Hedges  $g$  im indirekten Vergleich anders vor als bei anderen Endpunkten. Sie wenden in Ihrem Dossier ja generell die Methodik nach Bucher an, wo Sie für beide Seiten des indirekten Vergleichs erst einmal einen Effektschätzer mit einer Varianz messen und das dann im nächsten Schritt zusammenfassen. Dazu gehört, dass nach dem Bucher-Verfahren die Varianzen addiert werden. Für den Hedges  $g$  verwenden Sie ein anderes Verfahren. Uns ist unklar, warum Sie das tun. Das ist aus unserer Sicht auch nicht korrekt, weil das der etablierten Literatur des indirekten Vergleichs widerspricht. Sie messen da zwar den Effektschätzer von beiden Seiten, aber ermitteln nicht die Varianz des Effektschätzers, sodass Sie dann in dem zweiten Schritt, wo Sie das zusammenführen, auch nicht die Varianzen addieren, sondern mit gepoolten Varianzen der einzelnen Arme der beiden Seiten arbeiten. Aus unserer Sicht wird dadurch die Varianz massiv unterschätzt. Deshalb haben Sie auch die engeren Konfidenzintervalle im Vergleich zu der Berechnung, die wir vorgenommen haben.

Wir denken, unsere Berechnung ist korrekt, weil sie auf die etablierte Literatur zurückgreift, und, wie gesagt, uns ist unklar, warum Sie ausschließlich für den Hedges  $g$  diese andere Methodik gewählt haben. Wir halten unsere Berechnung hier nach wie vor für korrekt. Darüber hinaus möchte ich auch klarstellen, dass, selbst wenn wir diese anderen Operationalisierungen der Sehschärfe verwenden würden – unabhängig davon, welche wir betrachten –, wir nicht zu einem konsistenten Unterschied zwischen den Behandlungen kommen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Wieseler. – Wer möchte darauf replizieren? Frau Dietze, bitte.

**Frau Dr. Dietze (Bayer Vital):** Frau Wieseler, ich möchte mit dem indirekten Vergleich und der Heterogenität der Ergebnisse starten. Wie in der Einführung bereits erläutert, haben wir hier nun einmal einen indirekten Vergleich vorliegen. Indirekte Vergleiche sind von den Konfidenzintervallen her anders aufgebaut und haben natürlich breitere Konfidenzintervalle, als wenn wir jetzt hier einen direkten Vergleich zwischen den beiden Substanzen vorliegen ha-

ben. Von daher möchten wir nur darauf hinweisen, dass es selbstverständlich auch diesem indirekten Vergleich geschuldet ist, dass wir jetzt dieses heterogene Bild haben. Ich möchte nur darauf hinweisen, dass wir neben den statistischen Signifikanzen in einigen Endpunkten auch numerische Vorteile zeigen. Dass diese numerischen Vorteile in einigen Effektmaßen nicht bis zur statistischen Signifikanz reichen, führen wir auf eben diesen indirekten Vergleich, also auf methodische Dinge, und die entsprechenden Konfidenzintervalle zurück.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Schwenke.

**Herr Dr. Schwenke (Bayer Vital):** Vielleicht noch einmal zu Hedges  $g$ . Was wir da eben gemacht haben, ist, wie Sie schon richtig beschrieben haben, in der Tat die gepoolte Varianz zu verwenden. Die gepoolte Varianz hat deswegen Vorteile, weil man in diesem statistischen Modell die Varianz deutlich besser schätzen kann. In der Tat, Bucher als Methodik verwendet die Summierung der Varianzen. Allerdings würde das noch nicht unbedingt erklären, warum der Punktschätzer für Hedges  $g$  so unterschiedlich ist, und das hat uns gewundert. Was die Breite des Konfidenzintervalls betrifft, so kann man sicher darüber diskutieren, welche Methodik man verwendet. Wir denken, dass die Methodik, die wir verwendet haben, adäquat ist. Wie immer in der Statistik gibt es selbstverständlich viele Wege, die nach Rom führen, und auch hier ist es so, dass es verschiedene Operationalisierungen für Hedges  $g$  gibt, das heißt, verschiedene Varianten, wie man Hedges  $g$  berechnen kann. Von daher war uns nicht klar, wie die Berechnung von Hedges  $g$  vom IQWiG durchgeführt wurde. Wir sind auch in der Tat nicht auf diese Ergebnisse gekommen.

Aber wir haben uns in der Tat, um das von Frau Dietze Gesagte vielleicht noch einmal aufzugreifen, für die Endpunkte angeschaut, ob wir über die Endpunkte hinweg überall konsistente, das heißt gleichgerichtete Ergebnisse haben. Sie sind, wie gesagt, nicht überall signifikant, was auch nicht zu erwarten ist, sondern die Punktschätzer sind alle auf der richtigen Seite, sodass man insgesamt ein sehr konsistentes Bild sieht mit teilweise signifikanten Ergebnissen, teilweise Ergebnissen, die eben die Signifikanz nicht erreichen. Aber insgesamt sehen wir ein sehr homogenes Bild, was den Endpunkt „Sehschärfe“ angeht.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Ziemssen, bitte. Dann kommen Frau Teupen, Frau Bickel, Frau Müller.

**Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG, RG, BVA):** Ich habe eine Frage an Frau Wieseler. Was spricht dagegen? Wieso greift das IQWiG nicht auch eine adjustierte Darstellung zumindest auf? Wir haben ja das Problem bei Visus, dass es nicht unbedingt über die ganze Spanne gleich verteilt ist. Um das einmal für die Nichtstatistiker unter uns zu erläutern: Es macht durchaus einen Unterschied. Wenn ich 5 Prozent sehe und 15 Buchstaben gewinne, also bei 30 Prozent liege, kann ich noch nicht lesen, kann ich nicht Auto fahren. Wenn ich bei einer Visus-Stufe oberhalb 40 oder 60 Prozent nur wenig dazu gewinne, kann das für mich im Alltag von der Funktionalität einen größeren Unterschied ausmachen. Das erklärt zum Teil auch die inkonsistenten Ergebnisse bei der Lebensqualität.

Ein anderer wichtiger Punkt ist, dass allein diese mathematischen Zusammenhänge dazu führen, dass natürlich die Gefahr besteht, dass ich einen Floor-Effekt habe. Das heißt, die Patienten, die mit einem niedrigen Eingangs-Visus hineingehen, die schon sehr schlecht sehen, können einfach naturgemäß viel mehr gewinnen als die, die vielleicht schon vorbestehend mit einer guten Funktion hineingehen. Deshalb macht es aus unserer Sicht Sinn,

das zumindest auch mit zu betrachten. Insbesondere dann, wenn Studien verglichen werden, bei denen die Eingangskriterien nicht absolut übereinstimmen, könnten das natürlich bestimmte Einflüsse für Störgrößen sein. Das war hier neben der Obergrenze des HbA1c eben auch der Visus. Also, es ist völlig in Ordnung, dass man diese Responder-Analyse mit zehn und 15 Buchstaben macht, das ist auch sinnvoll, aber man könnte vielleicht in Zukunft zumindest, um sich abzusichern, auch eine adjustierte Betrachtung mit hinzunehmen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Möchten Sie sofort replizieren, Frau Wieseler, oder sollen wir erst die anderen Wortmeldungen abarbeiten? – Bitte, Frau Wieseler.

**Frau Dr. Wieseler:** Vielleicht ganz kurz. – Das kann ich nachvollziehen. In einem Teil der Analysen ist innerhalb der Studien für diese Baseline-Unterschiede adjustiert worden. Diese Analyse haben wir auch herangezogen. Das war die Seite mit Aflibercept. Auf der Aflibercept-Seite ist in den Studien ursprünglich eine Analyse gemacht worden, bei der für den Baseline-Wert adjustiert wurde. Diese Analyse haben wir auch für unseren indirekten Vergleich herangezogen. Der Hersteller hatte primär auf den Rohdaten gerechnet, um das mit der Ranibizumab-Seite vergleichbar zu machen. Das haben wir dann für weniger sinnvoll gehalten. Also, wenn die Daten das hergeben, dann adjustieren wir da gern; das ist natürlich nachzuvollziehen, was Sie da schildern.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Teupen, Frau Bickel, Frau Müller.

**Frau Teupen:** Vielleicht noch einmal eine Frage zur Sehschärfe. Sie haben gerade schon angemerkt, dass sich dadurch auch Inkonsistenzen bei den Daten der Lebensqualität ergeben. Vielleicht können Sie das noch einmal verdeutlichen. Unterschiedliche Baseline-Werte hätte man ja auch hier adjustieren können. Das würde uns interessieren, weil das aus unserer Sicht ja schon ein leichter Widerspruch ist.

**Herr Dr. Bussfeld (Bayer Vital):** Ich möchte Bezug darauf nehmen, warum die verglichenen Lebensqualitätsdaten in den verschiedenen Studien unterschiedlich gehandhabt werden müssen. Da ist zum einen als Basisausgangswert die visusbedingte oder visusverbundene Lebensqualität. Diese ist vor allen Dingen vom besser sehenden Auge bestimmt. Das heißt, das besser sehende Auge definiert, ob ich einen Zuwachs an Lebensqualität erfahre oder nicht. Das schlechter sehende Auge ist da meistens vernachlässigbar. In den Studien, die wir hier miteinander verglichen haben, war die Lebensqualität teilweise nicht ganz eindeutig vergleichbar, weil bei uns das schlechter sehende Auge behandelt wurde, also in der VISTA, VIVID, und in den vergleichenden Studien teilweise das besser sehende, teilweise das schlechter sehende Auge. Das heißt also, wenn Sie das schlechter sehende Auge behandeln, wird nach wie vor die Qualität, das Ausmaß der Lebensqualität, durch ein eventuell besser sehendes Auge, das nicht behandelt wird, überschattet oder überlagert oder bestimmt. Deswegen sind diese beiden Lebensqualitätswerte – oder sagen wir: die Werte aus der VISTA, VIVID und aus der RESTORE, REVEAL – nicht direkt miteinander vergleichbar.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Teupen.

**Frau Teupen:** Ich habe noch eine Grundsatzfrage. Ist der denn dann an Patienten mit gleichschlechten Sehbeeinträchtigungen validiert worden? Das ist jetzt eine Frage der Interpretation. Ich kann das jetzt gar nicht beurteilen. Vielleicht haben Sie darauf eine Antwort. Der ist ja für dieses Erkrankungsbild validiert. Dann hätte man ja unterscheiden müssen,

dass es wahrscheinlich Unterschiede in Bezug auf Visus beim Auge gibt; denn wenn das eine das andere überlagert, dann kann man ja nie Aussagen treffen.

**Herr Dr. Bussfeld (Bayer Vital):** Sie können innerhalb einer Studie Aussagen treffen. Das können Sie machen. Sie legen fest: Hier wird nur dieses Auge behandelt. Das wird ja am Anfang einer Studie festgelegt. Wenn Sie das dann mit dem NEI-VFQ machen, können Sie sozusagen einen Prä-/Post-Vergleich machen. Aber Studien haben teilweise unterschiedliche Behandlungskriterien, zumindest die Studien, die wir hier analysiert haben, hatten unterschiedliche Behandlungskriterien. Deswegen ist der Hop-off-Point, also der Punkt, von wo aus Sie jetzt tatsächlich loslegen, in diesen Studien dadurch unterschiedlich, dass verschiedene Augen behandelt worden sind.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Bornfeld, ergänzend.

**Herr Prof. Dr. Bornfeld (DOG, RG, BVA):** Vielleicht noch ein kurzer Kommentar. Das ist natürlich nicht ganz falsch – wir werden durch das besser sehende Auge determiniert –, aber beim diabetischen Makulaödem ist der Unterschied in der Regel nicht groß, weil die diabetischen Komplikationen an beiden Augen gleichermaßen auftreten. Das heißt, es ist sicher nicht ganz falsch, aber das ist nach unserer Einschätzung nicht etwas, was wirklich eine große Rolle spielt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Ich habe eine Frage an Herrn Professor Bornfeld. Sie sprachen ja eben von der Patientenrelevanz der Responder-Analyse mit 15 Buchstaben. Wie würden Sie das mit 10 Buchstaben bewerten, was ja das IQWiG vornehmlich bewertet hat?

Dann habe ich eine weitere Frage auch noch einmal an Sie, Herr Professor Ziemssen. Sie sprachen von einer Adjustierung im Hinblick auf die Ausgangswerte. Wie bewerten Sie denn jetzt den Endpunkt, den der pharmazeutische Unternehmer ausgewertet hat, diese mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen bzw. die mittlere durchschnittliche Veränderung? Hier werden ja Werte angegeben, die so in der IQWiG-Bewertung erst einmal nicht auftauchen, aber der Hersteller hat sie ja mit 4,81 und 2,95 – jeweils Buchstaben – bewertet. Wie schätzen Sie die Patientenrelevanz dieser Werte ein?

**Herr Prof. Dr. Bornfeld (DOG, RG, BVA):** 10 Buchstaben sind auch etabliert. Aber das, was Herr Ziemssen vorhin gesagt hat, ist ein wesentlicher Punkt: Wenn Sie einen Visus von 08 haben, dann werden Sie den Unterschied von 10 Buchstaben nicht so wahrnehmen, als wenn Sie mit 15 Buchstaben über die Schwelle springen, wo Sie lesen und nicht lesen können. Das heißt, 15 Buchstaben sind einfach der bessere Weg, um einen wirklich vorhandenen und der Therapie zu assoziierenden Effekt zu detektieren. Wenn Sie gut in die Studie hineinkommen, dann ist der Unterschied von 10 Buchstaben möglicherweise – – Wenn Sie ganz schlecht anfangen, wenn Sie einen miserablen Visus haben von 01, 02, also weit unterhalb der Lesegrenze liegen, dann werden Ihnen die 10 Buchstaben auch nicht viel nutzen, weil Sie immer noch nicht lesen können. Das ist aber die Frage des Einstiegs und wo Sie die Veränderungen sehen. Somit sind 15 Buchstaben dadurch, dass Sie ein größeres Intervall haben, eben ein besserer Detektor, dass wirklich eine Veränderung in den unterschiedlichen Visusgruppen stattgefunden hat, die wir gerade diskutiert haben.

**Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG, RG, BVA):** In Ergänzung dazu und auch auf die weitere Frage eingehend: Es ist so, dass schon auch etabliert und bekannt ist, dass 10 Buchstaben auch bemerkbar und relevant sind, und auch bei 10 Buchstaben ist durchaus ein Patient seinen Behandlern und auch den Kostenträgern dankbar. Es gibt da auch einen ganz klaren Zusammenhang mit der Lebensqualität, auch schon bei 10 Buchstaben, wobei ja das deutsche Nutzenbewertungsverfahren traditionell nicht so wie das angloamerikanische zu großes Gewicht auf die Lebensqualität legt.

Der Punkt mit der Adjustierung ist eigentlich folgender: Es gibt natürlich schon einen Zusammenhang zwischen all diesen Maßen. Also wenn Sie einen Unterschied beim mittleren Visus in großen Gruppen haben, dann spiegelt sich das meistens auch in den Respondern wider. Dann haben Sie auch so und so viel Prozent mehr, die eben auch 10 oder 15 Zeilen gewinnen, sonst würde es im Mittel keine Unterschiede geben.

Auf der anderen Seite dürfen wir nicht den Fehler machen, dass wir diese Mittelwerte auf den einzelnen Patienten übertragen. Das, was Professor Bornfeld vorhin meinte, dass wir auch im Laufe des Tages vom Visus her schwanken, das ist die individuelle Schwankungsbreite, und die ist gegeben, so wie wir auch beim 100 m-Lauf mal schneller, mal langsamer sind. In diesen Studien wird das natürlich schon unter recht strengen Kriterien gemessen, und es macht einen Unterschied, ob ich jetzt einen mittleren Visusunterschied von 2 oder 4 Buchstaben habe oder ob der einzelne Patient 2 oder 4 Buchstaben besser oder schlechter sieht. Das ist ein Fehler, den auch wir Augenärzte manchmal im Alltag haben, dass wir Gefahr laufen, diese mittleren Visusänderungen auf den einzelnen Patienten zu übertragen.

Aber natürlich heißt das auch: Es gibt da auch einen Streubereich und eine Heterogenität und im Einzelfall natürlich durchaus auch Patienten, die auch einmal eine nicht merkbare Visusänderung haben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Nachfragen, Frau Bickel?

**Frau Bickel:** Vielen Dank, das hat mir schon einmal weitergeholfen. Aber was bringt mir denn die Aussage der mittleren Veränderung, wenn ich das nicht wirklich auf einen einzelnen Patienten übertragen kann? Ist die mittlere Veränderung wirklich ein relevanter Endpunkt?

**Herr Prof. Dr. Bornfeld (DOG, RG, BVA):** Ich denke, der Unterschied muss groß genug sein, damit er letztlich bemerkbar wird. Das heißt, wenn der Unterschied nur wenige Buchstaben beträgt, dann ist das mathematisch nachweisbar. Aber im Grundrauschen unseres täglichen Auf und Ab, was normal ist und was auch andere Einflüsse hat, die auch vom Diabetes unabhängig sind, muss dieser Unterschied groß genug sein, um letztlich dem Patienten zu nutzen. Und wichtig ist, wie schon gesagt: Der Ausgangsvisus ist ein ganz wesentlicher Punkt. Den muss man, so wie das hier vorhin zur Adjustierung besprochen worden ist, miteinbeziehen. Der Unterschied muss groß genug sein, um in dem Grundrauschen, das wir alle quasi jeden Tag von morgens bis abends haben, für den Patienten nutzbar zu sein.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Jetzt noch einmal zu den Werten. Betrachten Sie eine mittlere Veränderung von 4,81 Buchstaben als Grundrauschen oder als eine relevante Veränderung?

**Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG, RG, BVA):** Das Problem ist – da wird uns Frau Wieseler wahrscheinlich zustimmen; das sind die Tücken der Statistik, das hängt natürlich von der Fallgröße, von der Power und der Sensitivität ab –: Wenn wir bei einer Studie, die sehr enge Konfidenzintervalle hat, 4 Buchstaben haben, dann würde ich sagen: Es ist hochrelevant. – Wenn ich die im Raum befindlichen Personen in zwei Gruppen aufteilen würde und zwischen beiden ein Unterschied von 4 Buchstaben herauskäme, würde ich sagen: Das ist völlig irrelevant. – Das zeigt das Problem. Das macht es deshalb natürlich auch begreifbarer, wenn man das auf Responder-Maße herunterrechnet.

Es macht aber schon Sinn, auch mit der mittleren Visusänderung zu rechnen. Man muss damit einfach nur verantwortungsbewusst umgehen. Und man kann natürlich bei der mittleren Visusänderung eventuell sogar leichter eine Adjustierung vornehmen als bei den Respondern, wo man dann manchmal gleich in sehr kleine Subgruppen kommt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Bornfeld.

**Herr Prof. Dr. Bornfeld (DOG, RG, BVA):** Eine kurze Bemerkung. Man hat, damit Sie wissen, warum wir so ein bisschen, nicht unbedingt herumeiern, aber uns schwertun, diese Frage zu beantworten – –

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Doch, doch.

(Lachen)

– Also ich würde schon sagen: Das können wir ruhig im Protokoll festhalten.

**Herr Prof. Dr. Bornfeld (DOG, RG, BVA):** Ich gebe es ja zu. – Aber das Problem ist, dass die zumeist älteren Patienten – die meisten Patienten sind ja Typ-II-Diabetiker, also ältere Patienten – dadurch, dass sie, wenn sie morgens aufwachen, trockene Augen haben, was im Alter unvermeidlich und auch keine Krankheit ist, Visusschwankungen von mehreren Buchstaben haben. Allein aufgrund dieser Tatsache haben sie morgens ein paar Buchstaben weniger als mittags; das ist normal. Das heißt, das hat keinen Krankheitswert, sondern diese Schwankung um mehrere Buchstaben ist etwas, was über den Tag hinweg passieren kann, sodass man eben daraus nicht unbedingt etwas ableiten kann.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Appelrath, noch ergänzend.

**Frau Appelrath (Bayer Vital):** Ich denke, was aus der Diskussion ganz gut deutlich wird, ist, dass alle betrachteten Operationalisierungen eben ihre methodischen Vor- und Nachteile haben und sie alle in der Gesamtschau ihre Berechtigung haben und deswegen auch berücksichtigt werden sollten. Um wirklich den Gesamtkomplex dieses Endpunktes „Sehschärfe“ adäquat zu beurteilen, sollten wir deshalb verschiedene Perspektiven wählen, sodass es aus unserer Sicht keine Wiederholung oder Redundanz ist, verschiedene Operationalisierungen zu betrachten; vielmehr fügen sich diese in der Gesamtschau zu einem Gesamtbild zusammen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich schaue jetzt noch einmal in Richtung Frau Bickel: Wollen Sie weiter quälen, oder sollen wir es dabei bewenden lassen? – Okay. Dann Frau Müller an dieser Stelle, danach Frau Wieseler.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Ich habe noch eine Frage zu der Relevanz der Subgruppe „ohne Beteiligung der Fovea“ an die Experten. Ich weiß bloß nicht, ob Frau Wieseler jetzt zum Vorherigen noch etwas sagen wollte. Dann würde ich das kurz – –

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Wieseler.

**Frau Dr. Wieseler:** Diese Diskussion hat ja gezeigt, wie schwierig es ist, einfach auf den mittleren Wert zu schauen. Deshalb ist in so einem Fall immer unsere Forderung, sich der Frage zu nähern: Wie relevant ist das denn? – Und da kommen zwei Sachen zusammen: Da ist einmal die Streuung innerhalb der Studie. Das hängt dann davon ab, wie viele Patienten es sind, wie ich diese beobachtet habe usw. Hier kommt zusätzlich erschwerend einfach die Änderung des Visus im Tagesverlauf dazu. Dann hängt es davon ab: Wann waren die Visiten? In welchem Visuszustand sind die Patienten angekommen und was wurde gemessen? Und genau vor diesem Hintergrund fordern wir eine Betrachtung der Relevanz der mittleren Effekte. Deshalb ist die Berechnung des Hedges  $g$ , die wir fordern, hier so relevant, und deshalb ist die Frage, ob der Hedges  $g$  hier korrekt berechnet wurde, sehr relevant.

Ich hoffe, dass Sie unsere Berechnungen jetzt nachvollziehen können, nachdem ich ja eben geschildert habe, wie wir gemäß der Literatur für den indirekten Vergleich nach Bucher vorgehen. Wie gesagt: Wenn wir diese Berechnungsart wählen, dann sehen wir nach den etablierten Kriterien keine relevanten Effekte mehr für die mittlere Änderung. Die Alternative ist dann, auf die Responder-Analysen zu schauen. Es ist richtig: Man kann mehrere Cut-offs wählen. Man hat dann im Grunde genommen die Zahl der Patienten, die eine minimale Verbesserung zeigen, oder die Zahl der Patienten, die eine größere Verbesserung zeigen. Aber unabhängig von dieser Diskussion sehen wir hier auch für diese Endpunkte aus unserer Sicht keine konsistenten Effekte im indirekten Vergleich.

Vielleicht noch einmal zu der Anmerkung von Herrn Schwenke, dass es ja zu erwarten ist, dass im indirekten Vergleich die Konfidenzintervalle weiter werden. Das ist richtig; das liegt einfach an der zugrundeliegenden Methodik. Deshalb müssen wir aber natürlich trotzdem versuchen, unsere Frage sicher zu beantworten. Also, wir haben natürlich nach wie vor die Anforderung, sicher zu wissen, ob ein Effekt da ist oder nicht, und da schauen wir auf die Konfidenzintervalle.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Wieseler. – Dann Frau Müller.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Ich muss doch noch mal zu dem zurück, was eben besprochen wurde, bevor ich weiterfrage. Bei mir ist jetzt noch die Frage aufgekommen: Wir haben über die unterschiedlichen Berechnungsmethoden für Hedges  $g$  geredet, aber vonseiten des pharmazeutischen Unternehmers wurden auch noch einmal die Punktschätzer, die unterschiedlich sind, thematisiert. Habe ich das richtig verstanden, oder geht es jetzt nur um die Breite der Konfidenzintervalle? Also, bevor wir weitergehen: Ist da alles geklärt, was Ihnen nicht nachvollziehbar war? – Sie hatten ja mit den Konfidenzintervallen sozusagen geklärt, was da unterschiedlich gemacht wurde, eben ... [akustisch unverständlich] vs. Methodik; ob das korrekt ist oder nicht, aber außen vor gelassen. Es gab aber noch andere Unsicherheiten, wo das relevant ist, oder nicht?

**Herr Dr. Schwenke (Bayer Vital):** Genau, die Punktschätzer sind eben auch unterschiedlich, und da ist die Frage, wie das zustande kommt. Letzten Endes müssen wir uns vielleicht

einfach noch einmal austauschen – vielleicht nicht hier, sondern noch einmal außerhalb –, um zu schauen, wo da die Differenzen sind. Wir haben ja klar dargelegt, wie wir Hedges  $g$  berechnet haben. Die Frage ist, wie das IQWiG das gemacht hat. Wir konnten es so nicht nachvollziehen. Vielleicht können wir uns da noch einmal die SAS-Codes austauschen. Auf jeden Fall – –

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Nein, wir müssen es hier machen. Vor der Tür können wir – –

**Herr Dr. Schwenke (Bayer Vital):** Nein. Das Problem ist nur: Wahrscheinlich hat Frau Wieseler die Berechnung in einzelnen Schritten nicht dabei. Oder vielleicht doch?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wie ich Frau Wieseler einschätze, hat sie, wenn ihr Kopf dabei ist, alles dabei. – Frau Wieseler.

**Frau Dr. Wieseler:** Herr Hecken, Ihr Vertrauen in allen Ehren, aber ich habe jetzt nicht den SAS-Code im Kopf. Da würde ich mich mit unseren Biometrikern austauschen müssen.

Ich habe Ihnen ja unser Vorgehen geschildert. Vielleicht können Sie sich das Ganze mit dieser Zusatzinformation noch einmal anschauen. Ich würde hoffen, dass sich das dann auflöst. Das müssen wir sehen. Wir schauen uns das natürlich gerne mit Fokus auf diese Effektschätzer auch noch einmal an. Aber leider ist mir, Herr Hecken, der SAS-Code jetzt nicht in Erinnerung.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Das erstaunt mich. – Frau Müller.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Ich habe noch eine Frage an die medizinischen Experten. Wir hatten ja lange über die verschiedenen Morbiditätsendpunkte diskutiert, was relevant ist und was nicht. Aber auch die Frage, ob die Subgruppe mit Visusbeeinträchtigung, aber ohne foveale Beteiligung in diesem Indikationsgebiet in irgendeiner Art und Weise klinisch relevant ist, wurde ja kritisch thematisiert. Wie sehen Sie das? Oder ist eine Visusbeeinträchtigung in dieser Indikation zwingend an eine foveale Beteiligung gebunden?

**Herr Prof. Dr. Bornfeld (DOG, RG, BVA):** Diese beiden Gruppen machen Sinn und entsprechen dem, was wir als Fachgesellschaft empfohlen haben. Das beruht auf der Definition des klinisch signifikanten diabetischen Makulaödems, wo die Fovea-Beteiligung keine Rolle spielt, sondern das Umfeld um die Fovea definiert ist: Irgendwo da müssen Veränderungen sein, nicht notwendigerweise in der Fovea. Das hat in den Vorschlägen, die wir gemacht haben, auch zur sinnvollen Therapie, Konsequenzen. Das entspricht eigentlich dem, was Sie als Struktur vorgegeben haben. Wenn Sie eine extrafoveale Beteiligung haben, haben Sie per definitionem, auch im Hinblick auf die zu erwartende Visusverschlechterung – sie kommt, wenn Sie nichts tun –, ein klinisch signifikantes diabetisches Makulaödem. Und der Patient merkt nichts, weil der Visus, wenn die Fovea nicht beteiligt ist, durchaus 1,0 sein kann. Wenn Sie andere Dinge messen würden als den Visus, zum Beispiel Dunkelsehen, Gesichtsfeld machen würden oder andere Dinge tun würden, was man typischerweise nicht tut, würden Sie es merken oder auch nicht. Aber der Patient selbst ist in der Regel unbeeinträchtigt, wenn die Fovea nicht betroffen sind. Aber der Verlauf ist vorgezeichnet. Deshalb gibt es eine klare Indikation, das nicht unbehandelt zu lassen und den Visus nicht erst schlecht werden zu lassen, um ihn dann zu behandeln.

Die jeweilige Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die beiden Gruppen können wir nachvollziehen und halten sie auch für sachlich gerechtfertigt, weil man bei der extrafovealen Beteiligung extrafoveal lasern kann und das auch nach wie vor tun darf und sollte, wenn man es wollte. Das ist etwas, was wir bei einer fovealen Beteiligung so nicht mehr tun würden, weil sich das dann von der Methodik her verbietet. Also das macht Sinn – der Patient merkt nichts, er muss behandelt werden –, und diese beiden Gruppen in ihren dargebotenen Behandlungsmöglichkeiten machen Sinn.

Dass das vom pharmazeutischen Unternehmer, wenn ich das richtig verstanden habe, im Dossier nicht diskutiert worden ist, ist auch klar, weil es dazu keine Daten gibt. Das heißt, umgekehrt haben Sie ja unterstellt, dass Patienten, die in die Studie eingehen und eine Visusverschlechterung haben, eine Fovea-Beteiligung haben, und das ist sicher richtig und nachvollziehbar.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Ergänzend dazu Herr Bussfeld.

**Herr Dr. Bussfeld (Bayer Vital):** Vielen Dank für die Vorrede. Wir möchten noch einmal klarstellen, dass wir einen Unterschied zwischen den Behandlungsansätzen, die Herr Bornfeld gerade geschildert hat, sehen. Diese haben in der klinischen Realität sicher ihre Bedeutung. Aber wir möchten auseinanderhalten, dass bei den Patienten, die keine foveale Beteiligung haben, wohl aber eine Indikation für einen Laser, noch keine Visusbeeinträchtigung da ist. Das sind andere Patienten als jene, die eine Visusbeeinträchtigung haben. Die Behandlung mit dem Laser ist klinisch indiziert, um zu schützen, aber die Fovea – das hat Herr Bornfeld gerade klar gesagt; zumindest habe ich es so verstanden – ist dort nicht betroffen, und es liegt noch keine Visusbeeinträchtigung vor. Eylea<sup>®</sup> ist indiziert zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge eines Makulaödems; und das würde sich in der klinischen Praxis und in der Pathophysiologie darin umsetzen, dass die Fovea betroffen ist. Da sehen wir einen klaren Unterschied; den möchten wir hier auch noch einmal herausstellen.

Der Punkt, den Herr Bornfeld gerade angesprochen hat, nämlich dass über die Gruppe, die keine foveale Beteiligung hat, wohl aber schon eine Visusbeeinträchtigung oder eine beginnende Visusbeeinträchtigung haben soll, keinerlei publizierte Evidenz vorliegt, ist uns auch untergekommen. Wir haben gesagt: In der Tat, wenn es ein relevantes klinisches Phänomen ist und es um die Behandlung einer existierenden Visusbeeinträchtigung geht, dann scheint dieses zumindest nicht in der Evidenz dargelegt worden zu sein.

Was aber dargelegt worden ist, ist die Arbeit von Gardner; die haben wir ja auch schon aufgeführt. Sie ist aus unserer Sicht eine sehr relevante Arbeit, sie ist die am gründlichsten durchgeführte Arbeit, sie hat das größte Patientenkollektiv und sie hat die feinste Graduierung in der Messung, inwiefern die Fovea oder angrenzende Bereiche betroffen sind. Herr Gardner kommt – ich hoffe, ich darf Sie da alle kurz auf Englisch durchführen; ich übersetze es auch kurz – zum Schluss:

Within the entire group of patients who received placebo, there was a loss in mean VA score

– visual acuity score –

attributable to thickening of the retina only when it involved the centre of the fovea.

Das ist ein ganz zentraler Satz bei Herrn Gardner, publiziert 2009 in den *Acta Ophthalmologica*.

Herr Gardner relativiert zwar Aussagen zum Zusammenhang, was denn jetzt exakt der pathophysiologische Mechanismus ist, wie ein Ödem eine Visusbeeinträchtigung hervorruft. Aber er stellt nicht infrage, dass die Fovea beteiligt ist. Das ist ein ganz wichtiger Punkt, den wir an dieser Stelle noch einmal betonen möchten. – Vielen Dank.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Nachfrage Frau Müller, dann Frau Bickel, dann Herr Schwenke. – Die Kliniker rutschen auch. Die sich eben abzeichnende Harmonie scheint jetzt ein bisschen gestört zu sein.

(Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG, RG, BVA): Nein, nein!)

– Nein, ich meine nicht bei den Klinikern. – Als Sie unsere zVT lobten, habe ich schon gedacht: Ist heute ein besonderer Feiertag? Jetzt kommen wir so langsam ins Rutschen. Also, wir sind wieder da, wo wir üblicherweise sind. – Frau Müller, dann Frau Bickel.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Ich habe noch eine kurze Nachfrage an Professor Bornfeld. Sie hatten ja eben freundlicherweise auf die Frage bezüglich der klinischen Relevanz dieser Subgruppe ohne Fovea-Beteiligung geantwortet. Das wurde ja auch vom Unternehmer gerade noch einmal aufgegriffen. Ich wollte nachfragen, ob ich es richtig verstanden habe.

Also Sie sehen es so, dass diese Subgruppe ohne foveale Beteiligung beim diabetischen Makulaödem relevant ist und auch behandelt werden sollte, aber – bitte korrigieren Sie mich, falls ich es falsch verstanden habe – in der Regel keine Visusbeeinträchtigung vorliegt. Habe ich das richtig verstanden, oder habe ich das falsch verstanden, oder gibt es doch die Möglichkeit, dass aufgrund irgendwelcher Mechanismen schon eine Visusbeeinträchtigung da ist, ohne dass die Fovea betroffen ist? Denn beim Anwendungsgebiet steht ja die Visusbeeinträchtigung. Das ist unser Problem. Auch wenn es therapeutisch eine relevante Gruppe sein sollte, die aus Ihrer Sicht behandlungspflichtig ist, haben wir dieses Kriterium hier formuliert. Könnten Sie das klarstellen?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Bornfeld, bitte.

**Herr Prof. Dr. Bornfeld (DOG, RG, BVA):** Die Definition „klinisch signifikantes diabetisches Makulaödem“ ist eine relativ alte. Sie ist nach wie vor in Gebrauch und auch Gegenstand dieser Studien gewesen. Diese Definition ist mittlerweile über 20 Jahre alt. Sie ist gemacht worden, bevor man Untersuchungsmethoden hatte, wie man sie jetzt hat. Das erklärt vielleicht, warum das ein bisschen schwierig wird.

Ein klinisch signifikantes Makulaödem – darum geht es hier – haben Sie, wenn Sie innerhalb eines gewissen Umkreises um die Fovea – das ist dann die Makula; Fovea und Makula muss man trennen, das ist nicht das Gleiche – eine Dickenzunahme haben. Ich möchte jetzt bei den Zahlen nicht in Details gehen. Andersherum gesagt: Sie können ein klinisch signifikantes diabetisches Makulaödem und einen Visus von 1,0 haben. Das ist kein Widerspruch. Man weiß aus den alten Studien, dass der Visus schlecht werden wird, wenn man da nichts tut. Sie haben das Eingangskriterium, die Bedingung Visusverschlechterung nicht erfüllt, wissen aber sehr wohl, was passiert, wenn Sie nichts tun.

Mittlerweile kann man das alles sehr viel genauer messen, als man es zum Zeitpunkt der Definition hat messen können. Wir haben alle möglichen Instrumente, die das messen und

nachweisen können. Dadurch erklärt sich vielleicht ein bisschen die Diskrepanz in der Diskussion. Aber definitionsgemäß können Sie ein klinisch signifikantes diabetisches Makulaödem und einen Visus von 1,0 haben. Dann haben Sie keine Fovea-Beteiligung, also keine funktionelle Einschränkung der Fovea. Das sind 75 µm. Man muss sich darüber im Klaren sein: Die Fovea ist etwa 150 µm und die gesamte Makula ist 5 mm groß. Man muss sich klarmachen, über was man redet.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Bickel dazu.

**Frau Bickel:** Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Sehen Sie es denn auch so, dass Ihr Medikament bei nicht fovealer Beteiligung nicht zugelassen ist?

**Herr Dr. Bussfeld (Bayer Vital):** Unser Medikament ist zugelassen bei einer Visusbeeinträchtigung durch ein Makulaödem. Das ist der Oberbegriff. Die Visusbeeinträchtigung ist hier das Ausschlaggebende. Das wollten die Zulassungsbehörden letztlich genau so haben. Die Frage, ob eine foveale Beteiligung vorliegen muss oder nicht, damit eine Visusbeeinträchtigung gegeben ist, stellt sich bei der Definition gar nicht. Die Visusbeeinträchtigung ist da. Das ist die Indikation für die Therapie.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Ich finde, das ist jetzt einen Widerspruch zu dem, was Sie vorher gesagt haben; tut mir leid. Also, wenn Sie sagen: „Die Fovea ist betroffen“, dann dürften Sie es aber auch nur da anwenden, und wenn Sie sagen: „Sie ist nicht betroffen“, dann ist das für mich Off-Label. Das erschließt sich mir jetzt nicht.

**Herr Dr. Bussfeld (Bayer Vital):** Das kann ich nachvollziehen. Ich kann Ihnen hier natürlich nur sagen, was der offizielle Zulassungstext ist. Dass das impliziert, dass bei einer Visusbeeinträchtigung auch die Fovea beteiligt sein muss, ist klar, aber das ist nicht der offizielle Zulassungstext. Insofern werde ich Ihnen hier nicht sagen: Eylea<sup>®</sup> darf nur bei fovealer Beteiligung angewendet werden. Das kann ich so nicht sagen. Eylea<sup>®</sup> ist zugelassen zur Behandlung der Visusbeeinträchtigung im Rahmen eines Makulaödems, was aus unserer Sicht in nahezu allen Fällen mit einer Beteiligung der Fovea einhergehen muss, weil ja eine klinisch signifikante Beeinträchtigung, messbar mit ETDRS oder Snellen-Äquivalent, da ist. Das ist der Zusammenhang.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ich glaube, Herr Professor Bornfeld hat es eben relativ klar gesagt: Die foveale Beteiligung ist *Conditio sine qua non*. Vor diesem Hintergrund ist das, glaube ich, relativ abgrenzbar. – Herr Schwenke, Sie hatten sich eben noch gemeldet.

**Herr Dr. Schwenke (Bayer Vital):** Genau. Ich hatte noch einen Nachsatz zum Hedges *g*, weil er ja relativ wichtig ist. Wir würden gerne fragen, ob es möglich ist, dass das IQWiG uns den SAS-Code zur Verfügung stellt, sodass wir diese beiden Punkte nebeneinander stellen und dann noch einmal schauen können, wo die Unterschiede bestehen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Können wir machen. Diese Rechenmethodik nebeneinander zu legen, müsste, glaube ich, auch nach dieser Anhörung möglich sein.

**Herr Dr. Schwenke (Bayer Vital):** Ganz genau. Dann können wir sehen, wo die Unterschiede sind.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Sie müssen ja Transparenz haben und das IQWiG seinerseits auch.

**Herr Dr. Schwenke (Bayer Vital):** Wunderbar. Danke schön.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Mayer, bitte.

**Herr Dr. Mayer:** Ich habe noch eine Nachfrage bezogen auf die Frage von Frau Müller. Ich hatte die Frage nicht so ganz klar beantwortet gesehen. Herr Bornfeld hat gerade gesagt, dass es sein kann, dass jemand ein klinisch signifikantes Makulaödem und einen Visus von 1,0 hat. Das beantwortet aber nicht die Frage von Frau Müller: Kann es sein, dass jemand eine Visusbeeinträchtigung ohne Fovea-Beteiligung hat?

**Herr Prof. Dr. Bornfeld (DOG, RG, BVA):** Ich muss überlegen, wie ich es formuliere. Die Diskussion – entschuldigen Sie, wenn ich das so sage; es klingt vielleicht falsch – trifft nicht den Punkt. Das erklärt sich dadurch, dass diese Definition zu einem Zeitpunkt gemacht worden ist, als man zum Beispiel noch keine OCT – das ist, glaube ich, als Begriff allgemein bekannt – hatte. Das ist eine rein ophthalmoskopische, eine klinische Definition gewesen. Da gab es keine OCT und auch sonst nichts. Das heißt, wenn man das heutzutage mit OCT messen würde – damit kann man hochauflösend messen –, würde man irgendetwas finden. Das entspricht aber nicht der Definition. Diese Definition ist jetzt, wo wir diese Messmethoden haben, im Fluss. Man könnte diese Diskussion ins Endlose weiterführen, aber für die Anwendung in der Realität ist das unerheblich.

Wir können heute mittlerweile sehr früh detektieren, dass jemand ein Makulaödem hat, während der Patient noch nichts davon merkt. Der Visus kann unverändert sein. Der Visus allein ist nicht das Maß aller Dinge, aber klinisch, auch in der Zulassung, spielt das keine Rolle. Wenn man das weiter machen würde, weiter in die Tiefe treiben würde, weitere Messmethoden einbeziehen würde, dann würde man so etwas detektieren. Der Kompromiss ist, dass man den Visus bestimmt, und die Definition in der Zulassung besagt, dass die Beeinträchtigung des Visus die Indikation zur Therapie ist. Alles darüber hinaus reflektiert einfach den Fortschritt, den wir in den Messmethoden, auch in den ophthalmologischen Methoden in den letzten Jahren gehabt haben, aber für die Entscheidung ist es nicht wichtig.

Anders herum – das ist der letzte Satz –: Man wird bei einem Diabetiker, wenn man es misst oder eine wirklich hochauflösende OCT macht, keine normale Fovea-Struktur finden. Aber wenn man nur reinguckt, klinisch – das ist immer noch die Definition des Makulaödems, jedenfalls überwiegend –, wird man nichts sehen. Das erklärt vielleicht den Unterschied. Wir können mittlerweile sehr viel mehr messen als früher.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Bussfeld, dann Herr Ziemssen.

**Herr Dr. Bussfeld (Bayer Vital):** Vielleicht müssen wir zur Klärung auch die Fragen auseinanderhalten: Was ist Indikationsstellung? Was ist Behandlung im Verlauf? Ich glaube, das ist ganz wichtig, weil Sie die OCT ansprechen. Die OCT hat ja auch ihre Bedeutung. Mit der OCT lässt sich eine Dickenzunahmen, lassen sich diverse anatomische Strukturen in der Retina darstellen, unter anderem auch, wenn die Fovea betroffen ist. Das ist aber nicht das

Behandlungskriterium, wenn ich eine Behandlung begonnen habe und sie weiterführen möchte, zum Beispiel indem ich überprüfe, ob sich unter der Behandlung die Retina verschlankt hat. Von den pathophysiologischen Zusammenhängen kann ich ja bei einer OCT eine verdickte Retina sehen. Sagen wir es einmal so: Wenn sich eine Visusbeeinträchtigung ankündigt oder bereits eingetreten ist, achte ich ja nicht auf die foveale Beteiligung, sondern ich sehe: Da ist eine Beteiligung. – Ich versuche jetzt, Ihr klinisches Vorgehen zu beschreiben; das können Sie sehr viel besser als ich.

Aus unserer Sicht ist es wichtig, noch einmal zu betonen, dass – jenseits von den apparativen Methoden – die Visusbeeinträchtigung als solche zumindest bei der Indikationsstellung, beim Beginn der Behandlung da sein muss, irgendwo ganz am Anfang. Ich denke, darum geht es. Das ist genau der Punkt. Nicht bei den Kriterien zur Wiederbehandlung im Verlauf, wo andere Methoden sinnvoll sein können, aber ganz am Anfang ist die Visusbeeinträchtigung wichtig, damit ich überhaupt eine Indikation habe, um loszulegen. Unserer Meinung nach ist der Zusammenhang der, dass die Fovea beteiligt sein muss, um diese Visusbeeinträchtigung hervorzurufen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Ziemssen.

**Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG, RG, BVA):** Historisch gesehen – das ist ja ganz gut klargeworden – kann ein klinisch signifikantes Ödem durchaus auch ohne Fovea-Beteiligung vorliegen. Dann ist die Flüssigkeit eben nah dran, aber noch nicht in der Mitte angekommen. Da hat man, um eine Verschlechterung zu vermeiden, auch gelasert. Als pharmazeutischer Hersteller haben Sie da aber dann die Situation: Der hat ja noch gar keine Verschlechterung. Daher können Sie in einer Studie auch ganz schlecht messen, was Sie an Verbesserung erreichen können. Deshalb schließen Sie diese Patienten nicht in die Studien ein. Wir haben in den Empfehlungen der Fachgesellschaft auch konsequent gesagt: Das bleibt erst einmal so, solange wir keine Patienten mit Indikation für die Lasertherapie in Studien untersucht haben.

Trotzdem kommt natürlich dieser scheinbare Widerspruch, Visusbeeinträchtigung oder Fovea-Beteiligung, dadurch zustande, dass es in der Fachinformation dem Arzt überlassen wird, diesen Kausalzusammenhang herzustellen. Wenn man das objektivieren möchte, ist das am zweifelfreisten mit einer OCT möglich, aber wir müssen da natürlich ganz klar unterscheiden. Da unterscheidet sich die Studienwelt vom klinischen Alltag. Unsere Patienten haben sozusagen Läuse und Flöhe; sie haben eine Katarakt, also eine Linsentrübung, und ein Ödem. Deshalb geht die Empfehlung der Fachgesellschaft in die Richtung, die Fovea-Beteiligung mit einer OCT zu objektivieren. Wenn ich keine OCT habe, dürfte es mir im Einzelfall sehr schwer fallen, bei einer Visusbeeinträchtigung wirklich konsistent den Zusammenhang herzustellen.

Die Frage, die sich hier in dem Gremium immer stellt, wenn Sie Subgruppen bilden, ist: Wie groß sind die Subgruppen? Egal welche Seite aus verschiedenen Gründen welches Interesse daran hat, dass die Gruppen groß oder klein sind, müssen wir Ihnen ganz klar sagen: Es gibt relativ wenig Daten. Wahrscheinlich ist es eine sehr, sehr kleine Gruppe von Patienten, die keine Fovea-Beteiligung haben, insbesondere bei der Erstmanifestation, aber es kann im klinischen Alltag durchaus vorkommen, dass in der Phase im Screening auch DMÖ-Patienten detektiert werden, in der man eben ein Ödem ohne Fovea-Beteiligung sieht. Aber

quantifizieren lässt sich dies nicht. Mit guten, aktuellen Versorgungsdaten für Deutschland im DMP-Zeitalter kann man ehrlicherweise wahrscheinlich nicht dienen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Dietze, bitte.

**Frau Dr. Dietze (Bayer Vital):** Da die Diskussion jetzt doch relativ vertieft ist und teilweise von der zVT, von unserem Anwendungsgebiet, dem Label über die klinischen Anwendung hinweg verläuft, vielleicht noch einmal zur Klarstellung: Wir sind natürlich auch völlig einer Meinung mit dem, was die Fachgesellschaften hier vorschlagen, foveal, nicht foveal, nicht foveal der Laser, foveal Ranibizumab. Uns geht es lediglich – und das ist, glaube ich, die Schwierigkeit – um den Begriff Visusbeeinträchtigung. Jetzt haben wir die Visusbeeinträchtigung in Verbindung mit dem diabetischen Makulaödem. Diabetisches Makulaödem kann alles sein, aber die Visusbeeinträchtigung als solche grenzt es auf die Fovea ein. Das wird, wenn ich die Herren richtig verstehe, nicht nur in der wissenschaftlichen Evidenz, so wie wir es gefunden haben, sondern auch klinisch so gesehen. Das heißt, die Visusbeeinträchtigung impliziert dann die Kombination mit Fovea; denn wenn ich eine extrafoveale Lage habe, habe ich keine Visusbeeinträchtigung.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Fragen zu dem Komplex? – Dann müssen wir uns noch mit den Kosten der Lasertherapie beschäftigen. Aus Sicht der Stellungnehmer ist vorgetragen worden, dass weder im Dossier des pU noch in der IQWiG-Bewertung die Kosten der Lasertherapie korrekt dargestellt worden wären. – Herr Rasch bitte, allgemein oder dazu?

**Herr Dr. Rasch (vfa):** Noch einmal ganz kurz zum Komplex der zVT. Auch in unserer Stellungnahme haben wir angemerkt, dass wir diese Einteilung als wenig nachvollziehbar einschätzen, weil die Zulassung von Aflibercept nun einmal die Fovea-Beteiligung mit einbezieht. Das entspricht nach unserer Auffassung, was die Definition der zVT anbetrifft, auch dem Regelfall der Versorgung; hier sollte kein atypischer Ausnahmefall abgedeckt werden. Insbesondere hätten wir damit auch größere Probleme, weil diese Anteile im Beschluss vermutlich nicht quantifizierbar wären. Das hätte Konsequenzen für die Deutung des Beschlusses und auch für die anschließenden Erstattungsbeitragsverhandlungen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Nickel, bitte.

**Herr Nickel:** Bevor es um die Kosten der Laserbehandlung geht, habe ich noch eine Frage zur zVT, und zwar frage ich die Kliniker nach ihrer Einschätzung des Stellenwertes von Ozurdex<sup>®</sup>, was seit kurzem auch für die Behandlung des diabetischen Makulaödems zugelassen wurde.

Des Weiteren habe ich noch eine Frage zu den Nebenwirkungen, und zwar zu den thromboembolischen Ereignissen. Aflibercept soll ja eine höhere Affinität zu den VEGF-Rezeptoren haben. Wie schätzen Sie das ein? Hat das einen stärkeren Einfluss auf thromboembolische Ereignisse oder nicht? Die Studien sind ja immer relativ kurz gelaufen; dort hat man nichts gesehen. Wie ist es in der praktischen Anwendung zu sehen?

**Herr Prof. Dr. Bornfeld (DOG, RG, BVA):** Zur ersten Frage: Ozurdex<sup>®</sup> ist zugelassen und hat ja – dies wurde hier schon bei anderer Gelegenheit diskutiert – ein bestimmtes Risikoprofil, das Anti-VEGF-Medikamente nicht haben, im Wesentlichen im Katarakt und Glaukom.

Das sind keine bekannten Komplikationen der Anti-VEGF-Therapie, welches Medikament auch immer man nimmt. Es hat den Vorteil, dass es länger wirkt. Wir hatten ja schon die Analogie; das gilt in etwa auch beim diabetischen Makulaödem. Man kann Gründe finden, es zu nutzen, das Risikoprofil in Kauf zu nehmen, zum Beispiel bei Patienten, die nicht alle vier Wochen kommen können. Das ist eine ganz praktische Frage. Ozurdex<sup>®</sup> wirkt mindestens drei Monate, vielleicht vier Monate, sodass man längere Intervalle hat. Ich habe die Entscheidung zu treffen, wenn ich einen Patienten nicht oft sehe: Behandle ich ihn gar nicht, oder behandle ich ihn für drei Monate und nehme ein Nebenwirkungsprofil in Kauf? Das ist eine Methode, die man in die Überlegungen einbeziehen kann. Es ist eine ähnliche Entscheidungskaskade, wie sie auch beim Zentralvenenverschluss diskutiert worden ist.

Die zweite Frage war zu den thromboembolischen Ereignissen. In der Analyse ist bisher kein Anhaltspunkt dafür gefunden worden, dass in irgendeiner Weise ein Unterschied zwischen den Medikamenten besteht. Das ist jetzt auch in der IQWiG-Analyse nicht gefunden worden. Es gibt andere Statistiken, die untersucht haben, ob überhaupt, seitdem man in vielen Indikationen solche Medikamente benutzt, ein Anstieg thromboembolischer Ereignisse in der Gesamtbevölkerung per se zu verzeichnen ist. Das ist unter anderem in Dänemark untersucht worden. Es hat nie gezeigt werden können, dass es zu einem Anstieg kommt, seitdem man diese Medikamente in großem Maße nutzt. Bei der altersbedingten Makula-Degeneration werden insgesamt ungefähr 500.000, 700.000 Injektionen pro Jahr gemacht. Angesichts der erheblichen Menge an Patienten, die in Deutschland behandelt werden, müsste man eigentlich etwas finden; es müsste zu einem Anstieg dieser Erkrankung kommen. Aber in kleineren Staaten, die es besser untersuchen können, ist nichts gefunden worden. Es gibt also bisher keinen wirklich nachweisbaren Zusammenhang. Man muss vorsichtig sein, keine Frage, aber es gibt keinen bewiesenen Zusammenhang und erst recht keinen Unterschied zwischen den Medikamenten.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Nell, bitte.

**Herr Dr. Nell:** Könnten Sie noch kurz etwas zum Thema intraokulare Entzündungen unter der Gabe von Aflibercept sagen? Kürzlich ist ja eine Post-Marketing-Analyse dazu erschienen.

**Herr Dr. Bussfeld (Bayer Vital):** Vielen Dank. – In Kürze: In den Studien, über die wir hier zu diskutieren haben, ist unter Aflibercept keine erhöhte Rate dieser Endophthalmitiden – steril oder nicht – gefunden worden. Das dazu. Sie beziehen sich auf die Publikation von Herrn Hahn. Sie ist kürzlich publiziert worden, und zwar ging es darum, dass die American Society of Retina Specialists ein sogenanntes Therapeutic Surveillance Committee hat, wo alle neuen Medikamente routinemäßig einer Beobachtung unterzogen werden. Das ist sicherlich sinnvoll. Dort sind 56 Fälle einer sterilen Endophthalmitis berichtet worden. Die Autoren in dem Bericht über diese Fälle sagen eindeutig, dass sie eine Aussage darüber machen können, dass diese Fälle in der Regel leicht verlaufen sind, einen guten Ausgang hatten, dass sie eine gewisse Länge haben, aber in keinsten Weise, dass sie häufiger unter Aflibercept auftreten als unter anderen Medikamenten.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ich hatte gerade bei Ihnen eine Gemütsregung gesehen, Herr Professor Bornfeld. Muss ich diese so deuten, dass Sie es ebenso sehen wie Herr Bussfeld oder dass Ihr Gemüt vielleicht eine andere Sichtweise implizieren könnte?

**Herr Prof. Dr. Bornfeld (DOG, RG, BVA):** Jetzt habe ich mich schon bemüht, intransparent zu wirken. – Sterile Endophthalmitis ist etwas, das wir nicht so gerne hören. Deshalb habe ich mich daran gestört. Endophthalmitis ist per definitionem eine Infektion. Das ist eine üble Katastrophe, wenn das passiert. Aber es gibt mittlerweile sehr gute Daten dazu. Das ist natürlich nicht abzuleiten von dem Medikament, was man injiziert, sondern es ist in irgendeiner Form eine Keimverschleppung. Mittlerweile weiß man – die Fachinformationen sind ja auch geändert worden; man hatte es vermutet und mittlerweile auch bewiesen –, dass die Gabe von Antibiotika zum Beispiel kontraproduktiv ist und das Risiko erhöht. Er gibt mittlerweile sehr gut etablierte, sehr gut dokumentierte Verfahrensschritte, wie das zu verhindern ist: kein Antibiotika, sorgfältige Antiseptik. Das hätte man vorher wissen können; jetzt weiß man es ganz genau. Damit ist das Risiko minimal. Es gibt überhaupt keinen Unterschied zwischen den Medikamenten. Es ist eine Frage des Verfahrens und nicht des Medikaments. Sterile Endophthalmitis ist ein Begriff, den wir nicht sehr mögen, weil es mit der Endophthalmitis, die bedrohlich ist, verwechselt werden könnte. Es handelt sich um vorübergehende Reizzustände, die in der Regel eine exzellente Prognose haben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann noch einmal: Sie hatten ja in Ihrer Stellungnahme angemerkt und dargelegt, dass Lasertherapie nicht adäquat abgebildet ist. Da können wir einfach sagen: Das nehmen wir zur Kenntnis und müssen das dann eben entsprechend noch einmal nachprüfen und es gegebenenfalls nachberechnen.

Weitere Fragen? – Frau Wieseler und dann noch einmal Herr Nell.

**Frau Dr. Wieseler:** Ich möchte noch einmal auf die Datenlage zu unerwünschten Ereignissen im Dossier zurückkommen. Im Dossier wurden ja keine Daten auf der Ranibizumab-Seite vorgelegt. Damit waren auch keine Daten im indirekten Vergleich zu Abbruch wegen UE und Abbruch wegen okulärer UE verfügbar. Die Daten haben wir eigentlich in Ihrem Dossier gefunden, nämlich in einem Studienregisterbericht der Firma Novartis. Nichtsdestotrotz haben Sie diese Daten in Ihren indirekten Vergleich nicht aufgenommen. Wir hatten deshalb dazu im Dossier keine Aussagen. Wir haben das dann aus dem Novartis-Bericht ergänzt. Können Sie vielleicht dazu noch einmal Stellung nehmen?

**Herr Dr. Bussfeld (Bayer Vital):** Die Daten, die wir dort vergleichen wollten und konnten, stammen nicht aus publizierten, öffentlich zugänglichen Daten – oh, ich muss mich korrigieren: Sie sind öffentlich zugänglich. Aber für die Nutzung aus dieser Datenbank lagen bestimmte Vorgaben vor, und zwar sollten die nicht für kommerzielle oder regulatorische Zwecke benutzt werden. Das haben wir als Anlass genommen, diese Daten nicht explizit zu nutzen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Wieseler, dazu.

**Frau Dr. Wieseler:** Ich meine, wir diskutieren hier ja jetzt – ich sage mal – seit etwa zehn Jahren darüber, wie ungut das ist, dass Daten in Publikationen nicht zur Verfügung stehen. Diese Studienregister sind ja ein ganz wesentlicher Punkt gewesen, das zu beheben. Es beruhen ja auch wesentliche Selbstverpflichtungen der Industrie auf der Idee, dass diese Daten in Studienregistern verfügbar gemacht werden. Da erscheint es mir natürlich in keiner Art und Weise sinnvoll, diese Daten dann nicht zu nutzen.

Ich würde vielleicht auch die Firma Novartis – ich habe mir diese Nutzungsbedingungen auch angeschaut; da ist diese Formulierung drin, die Sie erwähnen – um eine Stellungnahme dazu bitten, wie diese Nutzungsbedingungen zu interpretieren sind. Es kann ja nicht sein, dass wir diese Daten über dieses Instrument zur Verfügung stellen und dass wir sie dann nicht in diesem Verfahren nutzen können, aber auch generell nicht, um Ärzte und Patienten darüber zu informieren, wie sich diese Präparate im Vergleich zueinander verhalten. Vielleicht können Sie dazu vonseiten Novartis noch etwas sagen.

**Herr Wasmuth (Novartis Pharma):** Gerne, Frau Dr. Wieseler. – Ich weiß jetzt nicht konkret, auf welches Register Sie sich beziehen. Teilweise sind das auch globale Register, sodass ich die Bedingungen nicht genau im Detail kenne. Aber ich denke, wir können das im Nachgang gerne nachprüfen. Das kann ich Ihnen gerne anbieten.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Wieseler.

**Frau Dr. Wieseler:** Mir wäre es eigentlich zu wenig, das zu klären. Ich denke, das Problem muss gelöst werden. Es kann ja nicht sein, dass wir in diesem Verfahren nicht auf diese Daten zurückgreifen können. Da würde ich eigentlich die Industrie bitten, klarzustellen – vielleicht wäre das mal eine Aufgabe für den vfa, da zu einer Klärung beizutragen –, dass diese Daten für diese Zwecke eingesetzt werden können; die bloße Klarstellung, ob das globale Register sind, finde ich nicht relevant; ich glaube, dass auch in anderen Ländern diese Daten für solche Verfahren eingesetzt werden sollten. Das war das ganze Ziel bei der Offenlegung der Daten in Studienregistern.

**Herr Wasmuth (Novartis Pharma):** Ich kann wirklich anbieten, dass wir das im Nachgang klären. Ich kenne jetzt einfach dieses konkrete Register nicht, und ich habe jetzt diese Bedingungen nicht vorliegen, sodass ich dazu ad hoc keine Stellung nehmen kann. Aber ich denke, wir können das im Nachgang sicherlich gerne diskutieren. Gar kein Problem.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Nell.

**Herr Dr. Nell:** Ich habe noch eine Frage zum Verbrauch. Die empfohlene Dosis beträgt ja 2 mg Aflibercept, das sind entsprechend 50 µl. In der Glasflasche Eylea<sup>®</sup> sind 100 µl drin. In der Fachinformation finde ich jetzt auch: unmittelbar vor Verabreichung wird überschüssiges Arzneimittel entfernt. Ich frage mich jetzt allerdings: von 100 µl auf 50 µl, das ist ja eine ganze Menge. Ist Eylea<sup>®</sup> dann überhaupt eine therapiegerechte Packungsgröße?

**Herr Dr. Bussfeld (Bayer Vital):** Was Sie beschreiben, ist in der Praxis für den Arzt ein sehr relevantes Thema. Der Arzt muss gucken, dass die Spritze luftfrei ist, wenn er injiziert, sonst kriegt er diese Irritationen, sonst sehen die Leute da irgendwelche Dinge im Auge. Das ist in der Tat so bemessen, dass jeder, der diese Spritze luftfrei bekommen muss, genügend Raum hat, das auch zu schaffen. Beim Aufziehen sind da teilweise zwei, drei Blasen drin. Da brauchen Sie schon eine ganze Menge, um die rauszubekommen. Das ist eigentlich der ganze Grund dafür. Es hat sich aus praktischen Erfahrungen ergeben, dass so eine Menge bei der Entlüftung der Spritze sinnvoll sein kann und deshalb so sein muss. Wir meinen, das ist die richtige Packungsgröße, weil sie eben diesem Umstand Rechnung trägt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Bickel, bitte.

**Frau Bickel:** Das würde ich jetzt gerne einmal an die Kliniker weitergeben, ob sie das auch so sehen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Bornfeld, wie können Sie die Spritze aufziehen?

(Lachen)

**Herr Prof. Dr. Bornfeld (DOG, RG, BVA):** Im Unterschied zu Herrn Bussfeld tue ich es ja wirklich selbst, und ich kann das nur unterstreichen: Das ist einfach so. Das ist ein gewisser Sicherheitsspielraum – es ist ja teuer genug –, und das macht Sinn, keine Frage.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Herr Nell.

**Herr Dr. Nell:** Ich meine, darüber gab es schon vor einigen Jahren bei einem anderen Arzneimittel auch eine Diskussion.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ja, auch ein paar Rechtsstreite. Die habe ich noch so grob in Erinnerung. Ich gucke jetzt weder Herrn Wasmuth noch andere an.

**Herr Dr. Nell:** Ich habe das jetzt nicht so scharf ausdrücken wollen. Das ist wirklich die doppelte Menge? 100 µl, die doppelte Menge, brauche ich dazu – ich bin kein Arzt –, um praktisch die Luftblasen sachgerecht entfernen zu können?

**Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG, RG, BVA):** Es ist nicht ganz allein nur die Luftmenge, sondern Sie haben ja auch in jeder Spritze ein Totraumvolumen. Also, Sie ziehen das auf und haben schon – Es gibt zwar in der Augenheilkunde mittlerweile optimierte Kanülen, um das Totraumvolumen zu verringern, aber im Prinzip können Sie nicht die Rechnung machen, dass Sie ein Vial für zwei Augen verwenden können. Ich sage es nur.

Es mag Apotheken geben. Das ist dieses Aufeinzelungsthema, das Herr Hecken so gestreift hat. Das ist ein anderes Thema, weil zumindest in der Zulassung ja auch schon die Einzelfertigspritze steht. Bei Ranibizumab gibt es sie schon, bei Aflibercept noch nicht. Aber es ist ganz sicher so, wenn Sie das entsprechend der Fachinformation und den Empfehlungen der Fachgesellschaften verantwortungsbewusst injizieren, benötigen Sie ein größeres Volumen von deutlich über 100 µl.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Fragen? – Sehe ich nicht. Dann gebe ich Ihnen die Gelegenheit, wenn Sie das wünschen, kurz die wesentlichen Ergebnisse zusammenzufassen. – Frau Dietze, bitte.

**Frau Dr. Dietze (Bayer Vital):** Herzlichen Dank für die heutige, aus unserer Sicht angeregte Diskussion. Wir haben zwei große Themenschwerpunkte gehabt. Der erste ist sicherlich die Zielpopulation „Patienten mit fovealer Beteiligung ausschließlich“. Ja, das sehen wir so. Ich denke, die heutige Diskussion hat gezeigt, dass eine Visusbeeinträchtigung mit einem fovealen Krankheitsbild einhergeht. Von daher plädieren wir ganz klar dafür, hier nicht allein die Patientengruppe mit fovealer Beteiligung als relevant zu erachten.

Zum zweiten Themenschwerpunkt, der Bestimmung der patientenrelevanten Morbiditätspunkte. Ich denke, da hat die heutige Diskussion gezeigt, dass es schwierig ist, einen einzigen Wert als den relevanten Wert herauszunehmen, sei es die 10er- oder 15er-Buchstabenschwelle. Aus unserer Sicht sind nach wie vor alle Variablen, sowohl kontinuierli-

che als auch die binären, die wir hier erhoben haben, relevant. Und nur das Gesamtbild kann und sollte hier die Grundlage für eine Entscheidungsfindung sein. – Vielen Dank.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank auch an Sie für die angeregte und teilweise wirklich spannende Diskussion. Wir werden das jetzt zu wägen haben, was hier vorgebracht worden ist, und in unsere Entscheidungen einbeziehen. Was wir dann noch machen sollten, ist, eben die Rechenschritte und die Herleitungen abzugleichen. Das ist ja jetzt kein Nachschieben von Gründen, sondern soll einfach der Transparenz am Ende dienen, dass der eine oder andere dann auch vom anderen weiß, wie gerechnet worden ist.

Danke, dass Sie da waren. Ich sage einmal: Bis zum nächsten Mal. Man sieht sich ja doch relativ häufig in diesen Räumlichkeiten. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 11.28 Uhr

## 2. **Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**



### **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

### **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2014-09-15-D-137 - Aflibercept**

Stand: März 2014

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

### Aflibercept

#### Zur Behandlung eines diabetischen Makulaödems

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	⇒ Siehe Tabelle II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Laserfotokoagulation (OPS 5-155)</li> <li>- Vitrektomie (OPS 5-158 und 5-159)</li> </ul>
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	⇒ Siehe Evidenzsynopse
Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.	nicht angezeigt
[...] vorzugsweise eine Therapie, [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.	nicht angezeigt

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Aflibercept (ATC-Code liegt nicht vor)	Geplantes Anwendungsgebiet: Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems
Ranibizumab Lucentis® S01LA04	Lucentis wird angewendet bei Erwachsenen zur: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD)</li> <li>• Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ)</li> <li>• Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge eines Makulaödems aufgrund eines retinalen Venenverschlusses (RVV) (Venenastverschluss oder Zentralvenenverschluss)</li> <li>• Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge einer chorioidalen Neovaskularisation (CNV) aufgrund einer pathologischen Myopie (PM)</li> </ul>
Fluocinolonacetonid Iluvien® S01BA15	ILUVIEN ist zur Behandlung von Sehstörungen in Verbindung mit chronischem diabetischem Makulaödem indiziert, das auf verfügbare Therapien nur unzureichend anspricht.
Dexamethason Ozurdex® S01BA01	OZURDEX® wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Makulaödem als Folge eines retinalen Venenastverschlusses (VAV) oder retinalen Zentralvenenverschlusses (ZVV) (siehe Abschnitt 5.1). OZURDEX® wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit einer Entzündung des posterioren Segments des Auges, die sich als nicht infektiöse Uveitis darstellt.
Nepafenac Nevanac® S01BC10	NEVANAC wird bei Erwachsenen angewendet bei: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Prophylaxe und Behandlung postoperativer Schmerz- und Entzündungszustände bei Kataraktoperationen</li> <li>– Verminderung des Risikos postoperativer Makulaödeme in Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Diabetikern (siehe Abschnitt 5.1).</li> </ul>
Diclofenac	Präoperative Anwendung und Behandlungsbeginn:

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Difen UD®  
S01BC03

- zur Aufrechterhaltung der Pupillenerweiterung (Mydriasis) bei operativen Eingriffen
- zur Behandlung postoperativer Entzündungssymptome, z. B. nach Staroperationen oder Laserbehandlungen
- zur Vorbeugung (Prophylaxe) von Veränderungen am Augenhintergrund (zystoides Makulaödem) nach Kataraktoperationen

Bei allen nichtinfektiösen Entzündungen des Auges, die mit einer Erhöhung der Prostaglandinkonzentrationen im Gewebe oder Kammerwasser verbunden sind, zur entzündungshemmenden, abschwellenden und schmerzhemmenden Behandlung. Bei chronisch nichtinfektiösen Entzündungen des vorderen Augenabschnittes, wie z. B. der Konjunktivitis, der Keratokonjunktivitis und der Episkleritis

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

## Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zVT:

### Inhalt

Indikation für die Recherche bei Wirkstoff (evtl. Markenname): .....	153
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien: .....	153
Systematische Recherche:.....	153
IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse .....	155
Cochrane Reviews .....	156
Systematische Reviews .....	156
Leitlinien.....	169
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren .....	175
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:.....	177
Literatur:.....	178
Anhang:.....	180

### Indikation für die Recherche bei Wirkstoff (evtl. Markenname):

Aflibercept (Eylea®) ist indiziert zur Behandlung eines diabetischen Makulaödems  
(Modifikation des AWG laut nachträglichen Angaben des pU)  
„Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems“

### Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel, s. Unterlage zur Beratung in AG:  
„Übersicht zVT, Tabelle II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

### Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „**diabetisches Makulaödem**“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am **22.11.2013** abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, GIN, NGC, TRIP, DAHTA, NIHR HSC, Clinical Evidence. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab **296** Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt wurden **14** Quellen in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen.

## Abkürzungen

AE	Adverse event
ARB	Angiotensin receptor blockers
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BCVA	Best corrected visual acuity
CMT	Central macular thickness
CoL	Conflict of Interest
CSME	Clinically significant macular edema
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DMO/DME	Diabetic macular oedema
DR	Diabetic retinopathy
DRS	Diabetic Retinopathy Study
EbM	Evidence-based Medicine
ENSPDR	English screening programme
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
FFA	Fundus fluorescein angiography
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendation
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
ICG	Indocyanine green angiography
IOP	Intraocular pressure
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRMA	Intraretinal microvascular abnormalities
IVTA	Intravitreal triamcinolide
LL	Leitlinie
LoE	Level of Evidence
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHMRC	National Health and Medical Research Council
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIHR HSC	National Institute for Health Research Horizon Scanning Centre
NPDR	Nonproliferative diabetic retinopathy
NV/NVD/NVE	New vessels
OCT	Optical coherence tomography
PDR	Proliferative diabetic retinopathy
PKC	Protein kinase C
PRP	Panretinal photocoagulation

PRP	laser treatment
RBZ	Ranibizumab
RCT	Randomized Controlled Trial
SVL	Severe visual loss
TEE	Thromboembolic events
TNF	Tumor necrosis factor
TRD	Traction retinal detachment
TRIP	Turn Research into Practice Database
UK	United Kingdom
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VH	Vitreous hemorrhage

### IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse

Hinweis. Die extrahierten Informationen beziehen sich nicht auf das Anwendungsgebiet von Aflibercept. Sie beschäftigen sich mit der Frage der Definition von „Visusbeeinträchtigung“ und mit der Frage nach der Relevanz des Endpunktes „Visusverbesserung“.

<p><b>IQWiG, 2013:</b></p> <p><b>Ocriplasmin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (per Handsuche)</b> (Dossierbewertung, Auftrag A: 13-20)</p>	<p><b>Fragestellung/Ziele:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung des Zusatznutzens von Ocriplasmin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für folgendes Anwendungsgebiet: Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT) bei Erwachsenen, auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch <math>\leq 400</math> Mikrometer.</li> </ul> <p><b>Population:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das durchschnittliche Niveau der Sehschärfe lag im Bereich einer leichten Sehstörung nach ICD-10 (65 Buchstaben ETDRS).</li> </ul> <p><b>Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Morbidität (Endpunkt: Besserung der Sehschärfe <math>\geq 2</math> Zeilen)</li> </ul> <p><b>Ergebnis /Fazit:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ...</li> </ul>
---	---

<p><b>G-BA, 2013:</b>  <b>Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ocriplasmin (per Hand-suche)</b></p>	<p><b>Fazit:</b> Im G-BA bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes „Verbesserung der Sehschärfe &gt; 2 Zeilen“ unterschiedliche Auffassungen. Die Gesamtaussage zur Bewertung des Zusatznutzens bleibt jedoch hiervon unberührt.</p> <p>Eine dem Endpunkt maßgeblich zugrunde liegende Publikation zur Validierung der klinischen Relevanz (Koch et al. 2012<sup>2</sup>) wurde an einem von der Zulassung von Ocriplasmin abweichenden Patientenklientel mit dem Krankheitsbild „Altersbedingte Makula-Degeneration (AMD)“ und mit einer schlechteren Ausgangssehschärfe von durchschnittlich 55 Buchstaben ETDRS durchgeführt. Bei der in den Zulassungsstudien von Ocriplasmin eingeschlossenen Patientenpopulation besteht eine vitreomakuläre Traktion und eine durchschnittliche Ausgangssehschärfe von 65 Buchstaben ETDRS.</p> <p>Es liegen im G-BA kontroverse Auffassungen hinsichtlich eines möglichen Einflusses der Ausgangssehschärfe auf die Minimal Important Difference der klinischen Relevanz des Endpunktes „Verbesserung der Sehschärfe &gt; 2 Zeilen“ vor. Es bleibt offen, inwieweit bei einer geringeren Ausgangssehschärfe ggf. kleine Verbesserungen der Sehschärfe von größerer Bedeutung sind. Zudem handelt es sich bei der Publikation um eine nicht randomisierte, nicht verblindete Erhebung. Durch dieses methodische Vorgehen besteht die Möglichkeit der Verzerrung der Studienergebnisse.</p> <p><sup>2</sup> KOCH, K. R., MUETHER, P. S., HERMANN, M. M., HOERSTER, R., KIRCHHOF, B. &amp; FAUSER, S. 2012. Subjective perception versus objective outcome after intravitreal ranibizumab for exudative AMD. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 250, 201-9.</p>
--	--

### Cochrane Reviews

Es liegen derzeit keine relevanten Dokumente vor.

### Systematische Reviews

<p><b>Ford AJ, et al. 2013 [1]</b></p> <p>Current treatments in diabetic macular oedema: systematic review and meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To review the evidence for triamcinolone, dexamethasone, fluocinolone, bevacizumab, ranibizumab, pegaptanib and aflibercept in the treatment of diabetic macular oedema.</p> <p>2. Methodik</p> <p><b>Databases:</b> MEDLINE, EMBASE, Web of Science with Conference Proceedings and the Cochrane Library, meeting abstracts of the Association for Research in Vision and Ophthalmology, the American Diabetes Association (2002–2012) and the European Association for the Study of Diabetes, web sites of the European Medicines Agency and the US Food and Drug Association searched for data on registration status and safety, ClinicalTri-</p>
--	--

	<p>als.gov and the EU Clinical Trials Register searched in July 2012 for data on ongoing research</p> <p><b>Dates searched:</b> From inception of each database until July 2012, meeting abstracts from 2002 to 2012</p> <p><b>Included study design:</b> RCT for clinical effectiveness, RCTs and observational studies for safety</p> <p><b>Intervention:</b> Anti-VEGF drugs</p> <p><b>Comparator:</b> Both laser and placebo</p> <p><b>Inclusion criteria:</b></p> <p>(1) use of triamcinolone, dexamethasone, fluocinolone, bevacizumab, ranibizumab, pegaptanib or aflibercept in patients with DMO</p> <p>(2) minimum follow-up of 6 months</p> <p>(3) minimum of 25 eyes per study arm</p> <p><b>Exclusion criteria:</b></p> <p>(1) evaluated laser only</p> <p>(2) assessed the effect of the aforementioned treatments in macular oedema due to other retinal diseases (instead of DMO)</p> <p>(3) used only a single dose</p> <p>(4) were combined with a surgical intervention</p> <p>(5) published studies in languages other than English</p> <p><b>Included studies:</b> 29 studies included in the review; seven studies suitable for meta-analysis</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><b>Eingeschlossene Studien zu zugelassenen Wirkstoffen und Prozeduren:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RCTs on <u>Ranibizumab</u> (READ-2, REVEAL, RESTORE, RISE, RIDE, RESOLVE, READ-3, DRCRN)</li> <li>• 2 trials on fluocinolone implant for DMO (FAME, Pearson et al.)</li> <li>• quality of included studies in general good</li> </ul> <p><b>Ergebnisse zu zugelassenen Wirkstoffen und Prozeduren:</b></p> <p><u>Ranibizumab:</u></p> <p>7 studies sponsored by industry, 2 led by independent investigators)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• READ-2 and RESTORE were suitable for pooling through meta-analysis and, when doing so, it was found that ranibizumab statistically significantly improved mean BCVA compared with laser (SMD 0,72; 95 % CI 0,48 to 0,95; p &lt; 0,00001).</li> </ul>

- RESTORE, READ-2 and DRCRN (12 month data used) suitable for pooling through meta-analysis to compare ranibizumab plus laser and laser alone. Ranibizumab plus laser resulted in a statistically significantly greater change in mean BCVA (SMD 0,53; 95 % CI 0,38 to 0,76), proportion of patients with more than 15 letter gain (SMD 2,76; 95 % CI 1,87 to 4,07) and CMT reduction (SMD -0,36; 95 % CI -0,69 to -0,03, high statistical heterogeneity) versus laser alone.
- *Adverse events:* Conjunctival haemorrhages higher in the ranibizumab arms compared with laser (RESTORE) or no treatment (RESOLVE). In the RESOLVE, RISE and RIDE studies, a considerably higher incidence of intraocular pressure (IOP) increase was reported in the ranibizumab arm compared to control. This increase in IOP was not demonstrated in the RESTORE study. There were no consistent differences in systemic adverse events between ranibizumab and laser or placebo.

#### Fluocinolone:

- FAME study (n=956): At 24 months, both doses of fluocinolone showed a statistically significant improvement in mean BCVA compared to sham. There was a modest difference between fluocinolone groups. Rescue laser was given after the first 6 weeks for persistent oedema and was allowed every 3 months. A range of 35–37% of patients in the fluocinolone group and 59% in the sham injection group required rescue laser. Extended follow-up at 36 months showed that both the fluocinolone arms continued to result in a statistically significant benefit compared with sham.
- Pearson et al. (n=196) compared fluocinolone (0.59 mg) with standard of care, either laser or no treatment. At 3 years, there was no statistically significant difference in the proportion of patients with 15 letter gain or more (31% fluocinolone compared with 20% standard of care) between groups and the proportion of patients losing 15 letters or more in the fluocinolone group (17% compared with 14%). Increased incidence of cataracts may have contributed to this difference.
- These trials were not suitable for meta-analysis.
- *Adverse events:* Pearson and colleagues reported a higher incidence of cataracts at 3 years in the fluocinolone group compared with standard of care (55.9% compared with 21.7%). In the extended report of the FAME study, there was a considerably higher incidence of cataract surgery in phakic eyes in the 0.2 and 0.5 µg/day fluocinolone groups (80% and 87.2% compared with 27.3%) and increased IOP at any point (37% and 46% compared with 12%).

#### **Ergebnisse zum direkten Vergleich von Ranibizumab und Fokal/Grid Laser (3 Studien relevant):**

- READ-2 (low study quality): compared ranibizumab (0.5 mg) alone, and laser alone, at 6 months, BCVA had improved significantly (p=0,0003) in the ranibizumab alone group (+7,24 letters) compared with laser alone (-0,43 letters)
- RESTORE (high study quality): Ranibizumab improved

	<p>(<math>p &lt; 0,0001</math> vs. Laser) mean BCVA (+6,1 letters), with laser providing no additional benefit (+0,8 letters). Two-year extended follow-up suggested that these results continued.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• REVEAL (study quality unclear): both ranibizumab (+5,9 letters) arms resulted in a statistically significantly (<math>p &lt; 0,0001</math>) better improvement in BCVA compared to laser alone (+1,4)</li> </ul> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren: <i>The anti-VEGFs ranibizumab and bevacizumab have consistently shown good clinical effectiveness without major unwanted side effects. Steroid results have been mixed and are usually associated with cataract formation and intraocular pressure increase. Despite the current wider spectrum of treatments for DMO, only a small proportion of patients recover good vision (<math>\geq 20/40</math>), and thus the search for new therapies needs to continue.</i></p> <p>5. Hinweise durch FB Med:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Heterogeneity assessed and discussed.</li> <li>• The authors report no proprietary or commercial interest in any product mentioned or concept discussed in this article.</li> <li>• No funding information (most probably NICE).</li> </ul>
<p><b>Abouammoh MA, et al. 2013 [2]</b></p> <p>Ranibizumab injection for diabetic macular edema: meta-analysis of systemic safety and systematic review.</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The main aim of this study is to provide an evidence- based analysis of the safety profile for ranibizumab intravitreal injections in patients with DME.</p> <p>2. Methodik</p> <p><b>Databases:</b> MEDLINE, EMBASE</p> <p><b>Dates searched:</b> January 2000 to March 2012</p> <p><b>Included study design:</b> RCTs</p> <p><b>Intervention:</b> Ranibizumab</p> <p><b>Comparator:</b> Any other treatment modality for DME</p> <p><b>Inclusion criteria:</b></p> <p>(1) studies published in the English language and on humans</p> <p>(2) evaluating ranibizumab versus any other treatment modality for DME</p> <p><b>Exclusion criteria:</b></p> <p>(1) anti-VEGF treatment for an indication other than DME</p> <p>(2) controlled trials that used nonrandom allocation</p> <p>(3) uncontrolled studies and case series</p> <p><b>Included studies:</b> 5 studies (READ-2, DRCR.net, RESOLVE, RESTORE, RISE, RIDE, n = 2 072)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pooled RR for TEEs after ranibizumab intravitreal injection was 0.74 (95%CI 0.52–1.06)</li> <li>• no clinical heterogeneity detected</li> <li>• no statistical heterogeneity detected</li> <li>• quality of trials assessed by Jadad score</li> </ul> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren: <i>Intravitreal ranibizumab for the treatment of diabetic macular edema did not increase the risk for TEEs as shown by this meta-analysis of 5 randomized, controlled clinical trials.</i></p> <p>5. Hinweise durch FB Med:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The author has no proprietary or commercial interest in any materials discussed in this article.</li> <li>• No funding information</li> <li>• publication bias not mentioned</li> <li>• study quality not discussed</li> <li>• relevance of outcome (TEE) unclear</li> </ul>
<p><b>Evoy KE, et al. 2013 [3]</b></p> <p>Ranibizumab: The First Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitor Approved for the Treatment of Diabetic Macular Edema</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>This article reviews the pharmacology, efficacy, and safety data available for ranibizumab and compares the drug to other therapeutic options for DME to determine its likely role in therapy.</p> <p>2. Methodik</p> <p><b>Databases:</b> MEDLINE</p> <p><b>Dates searched:</b> Conducted in February 2013</p> <p><b>Included study design:</b> RCTs</p> <p><b>Intervention:</b> Ranibizumab alone or in combination</p> <p><b>Comparator:</b> Focal/grid laser photocoagulation or sham</p> <p><b>Exclusion criteria:</b></p> <p>(1) Animal studies and those written in a language other than English</p> <p><b>Included studies:</b> 6 Phase II or III RCTs (READ-2, RESOLVE, RESTORE, DRCR.net, RISE/RIDE, more than 2 000 eyes)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ranibizumab consistently produced significantly greater gains in mean best corrected visual acuity than focal/grid laser photocoagulation or sham (7,4 to 12,5 letter improvement with ranibizumab vs 0,5 to 3 letters following focal/grid laser photocoagulation monotherapy) with a favorable safety and tolerability profile.</li> <li>• Ranibizumab was also studied in combination with focal/grid laser photocoagulation, showing no additional gains in vision versus ranibizumab monotherapy.</li> </ul> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren: <i>The identified trials provide</i></p>

	<p><i>support for the safety and efficacy of ranibizumab in the treatment of vision loss due to DME and present a strong case for the shift to first-line treatment with vascular endothelial growth factor inhibitors from focal/grid laser photocoagulation, the standard of care since the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study of 1985.</i></p> <p>5. Hinweise durch FB Med:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Conflict of interest: Authors reported none</li> <li>• No funding information</li> <li>• Study quality not mentioned</li> </ul>
<p><b>Wang H, et al. 2012 [4]</b></p> <p>Intravitreal Ranibizumab (Lucentis) for the Treatment of Diabetic Macular Edema: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Control Trials.</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To evaluate the therapeutic effect and safety of intravitreal ranibizumab (RBZ) or RBZ combined with focal/grid laser in diabetic macular edema</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p><b>Databases:</b> Cochrane Central Register of Controlled Trials, PUBMED, EMBASE, the metaRegister of Controlled Trials, and ClinicalTrials.gov</p> <p><b>Population:</b> Patients with diabetic macular edema (DME)</p> <p><b>Intervention:</b> Intravitreal ranibizumab (RBZ)</p> <p><b>Komparator:</b> RBZ combined with focal/grid laser</p> <p><b>Endpunkt:</b> Best corrected visual acuity (BCVA), or central macular thickness (CMT), mean Number of Intravitreal Injections, systemic and ocular adverse events (AEs)</p> <p><b>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):</b> 2000 to 2011</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> Four studies with a total of 1 313 DME patients were included.</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The included studies had a low risk of bias.</li> </ul> <p><b><u>Comparing RBZ to Non-Drug Control:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Best-Corrected Visual Acuity:</b> The mean difference in BCVA at 12 months (7.50) was statistically significant (95% CI = 3.43–11.58; p = 0.0003) in support of RBZ treatment but with <u>substantial heterogeneity</u> (p = 0.13, I<sup>2</sup> = 55%) possibly due to the small sample size in the study by Massin et al., so the random effects was used. Only Nguyen et al. analyzed the results at 24 months, so the meta-analysis could not be performed; therefore we pooled data of the two arms as seen in the 24 months subgroup and the direction of the effect was favorable to RBZ but no statistically significant difference could be demonstrated.</li> <li>• <b>Central Macular Thickness:</b> At 12 months, a more obvi-</li> </ul>

ous reduction of CMT in the RBZ group was observed compared to the non-drug group, and the mean difference in CMT was statistically significant ( $-94.42 \mu\text{m}$ ; 95% CI =  $-174.22$  to  $-14.62 \mu\text{m}$ ;  $p = 0.02$ ); however, the corresponding I<sup>2</sup> value was 82%.

- **Adverse Events:**

- Ocular AEs: The available case data analysis showed that lower incidence of eye pain was observed in RBZ arm (0.95) and exhibited no heterogeneity ( $p = 0.74$ , I<sup>2</sup> = 0%); however, the results were not statistically significant (95% CI = 0.50–1.80;  $p = 0.88$ ).
- Systemic AEs: The available case data analysis showed that lower incidence of hypertension was observed in the RBZ arm (0.95) with no heterogeneity ( $p = 1.00$ , I<sup>2</sup> = 0%), while there was no statistical difference presented in the analysis (95% CI = 0.44–2.07;  $p = 0.91$ ).
- Fewer patients treated with non-drug intervention developed arterial thromboembolic incidence. The mean difference was not statistically significant (2.99; 95% CI = 0.79–11.28;  $p = 0.11$ ) and lacked heterogeneity ( $p = 0.32$ , I<sup>2</sup> = 0%).

#### **Comparing RBZ+Laser to Laser:**

- Best-Corrected Visual Acuity: At 12 months, the analysis showed more obvious improvement in BCVA from baseline in the RBZ combined with laser arm. The mean difference was statistically significant (5.83; 95% CI = 4.07–7.59;  $p < 0.00001$ ) and has no heterogeneity ( $p = 0.79$ , I<sup>2</sup> = 0%). Patients treated with RBZ combined with laser had a greater change in BCVA at the end of 24 months compared with those treated with laser alone. The mean difference was statistically significant (3.77; 95% CI = 0.63–6.90;  $p = 0.02$ ) and exhibited no heterogeneity ( $p = 0.32$ , I<sup>2</sup> = 0%).
- Central Macular Thickness: At 12 months, there was a more significant reduction of CMT in the RBZ plus laser group compared to the laser arm. The mean difference in CMT was statistically significant ( $-46.82 \mu\text{m}$ ; 95% CI =  $-83.98$  to  $-9.65 \mu\text{m}$ ;  $p = 0.01$ ) but had heterogeneity ( $p = 0.07$ , I<sup>2</sup> = 69%).
- Adverse Events: The AEs were abstracted from two studies. The data were inadequate, thus limiting the meta-analysis assessment. In the study by Elman et al., there was no obvious difference in ocular AEs such as increased intraocular pressure (IOP), vitreous hemorrhage, and incidence of glaucoma surgery between the two interventions. There was one serious adverse event reported in the study by Nguyen et al.: a patient in RBZ combined with focal/ grid laser group died of a cerebral vascular accident 6 weeks after his first injection of RBZ. But, in light of the long period between its occurrence and the prior injection as well as the patient's high risk for cerebral vascular accident because of a preexisting cardiovascular disease, the event was judged to be unrelated to RBZ.

### **Comparing RBZ to RBZ+Laser:**

- **Best-Corrected Visual Acuity and Central Macular Thickness:** Due to the inadequate data of BCVA and CMT, only the description was performed instead of meta-analysis. Better improvement in BCVA was observed in RBZ compared with RBZ plus laser arm at the end of 12 and 24 months in the studies by Mitchell et al. and Nguyen et al. (12 months, 0.40; 24 months, 0.90). But, there was no statistically significant difference between the two arms in both studies (12 months, 95% CI = -2.21 to 3.01; p = 0.76; 24 months, 95% CI = -4.39 to 6.19; p = 0.74). In the study by Mitchell et al., the mean change from baseline to 12 month in reduction of CMT was greater in RBZ combined with laser group but with no statistically significant difference (-9.60; 95% CI = -39.06 to 19.86; p = 0.52). The 24-month data of the study by Nguyen et al. supported RBZ plus laser therapy with significant difference (-82.00; 95% CI = -144.98 to -19.02; p = 0.01).
- **The Mean Number of Intravitreal Injections:** The mean number of intravitreal injections was analyzed in the two studies. Without impairment of visual acuity, the mean number at the end of 24-month followup was 9.3 and 2.9 in RBZ and RBZ plus laser arms, respectively. In the study by Mitchell et al., the mean number of RBZ injections received was similar for the two treatment groups. Between months 3 and 11, 4.1 and 3.8 RBZ intravitreal injections were performed in RBZ and RBZ plus laser arms, respectively.
- **Adverse Events:** Data about complications were abstracted from the two studies. Because of the insufficiency, the meta-analysis assessment could not be performed. In the study by Mitchell et al., there was no obvious difference in ocular and systemic AEs such as increased IOP, conjunctival hemorrhage, eye pain, blurred vision, hypertension, and arterial thromboembolic events.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren: *Our analysis shows that RBZ and RBZ combined with focal/grid laser is more advantageous than non-drug treatment or focal/grid laser in reducing CMT and improving BCVA in DME during 12 and 24 months follow-up period and can be well tolerated based on the safety assessment. Intravitreal RBZ may be equivalent to RBZ combined with focal/grid laser.*

#### 5. Hinweise durch FB Med:

- Qualität der eingeschlossenen Studien untersucht anhand Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions
- Pooling of studies unclear (non-drug controls = laser?)
- work supported by National Program on Key Basic Research Project (973 Program, Grant No. 2011CB707506)
- The research review boards of the Shanghai Jiao tong University approved this study

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No information about Col.</li> </ul>
<b>Mohamed QA, et al. 2011 [5]</b> Diabetic retinopathy (treatment).	<b>1. Fragestellung</b> What are the effects of laser treatments in people with diabetic retinopathy? What are the effects of drug treatments for diabetic retinopathy? What are the effects of treatments for vitreous haemorrhage?
	<b>2. Methodik</b> Clinical Evidence is neither a textbook of medicine nor a set of guidelines - orientiert an den 5 Schritten der EbM - keine formalen Konsensusprozesse - Anwendung von GRADE - Categories of effektiveres (siehe Anhang) <b>Population:</b> People with clinically significant macular oedema <b>Intervention:</b> Siehe Ergebnisteil <b>Komparator:</b> Siehe Ergebnisteil <b>Endpunkt:</b> Visual acuity, Clinically important loss of vision, Regression, Adverse effects of treatment <b>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):</b> Bis Juni 2010 <b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 58 systematic reviews, RCTs, observational studies
	<b>3. Ergebnisdarstellung</b> <b>Eingeschlossene Studien zur lokalen Laserkoagulation:</b> 2 RCTs (n = 2 300 Augen)  <b>Verwendete Verfahren:</b> photocoagulation, focal laser treatment using an argon laser  <b>Ergebnisse zur lokalen Laserkoagulation:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Im Vergleich zu keiner Behandlung ist die lokale Laserkoagulation effektiv in der Reduktion des Visusverlustes nach 2-3 Jahren bei Menschen mit einem klinisch signifikanten DMO und milder bis moderater nichtproliferativer Retinopathie (hochqualitative Evidenz).</li> <li>• Erste (nicht entsprechend gepowerte Studie) fand keinen stat. sign. Unterschied nach 2 Jahren (RR 0,54, 95% KI: 0,25 bis 1,16) - Blankenship GW (1979) Ophthalmology</li> <li>• Die zweite größere Studie berichtet einen stat. signifikanten Unterschied in der Reduktion des moderaten Visusverlusts (RR 0,50, 95% KI: 0,47 bis 0,53; NNT=8 Augen, 95% KI: 7 bis 12 Augen). Die Subgruppenanalyse zeigt, dass der Therapievorteil größer ist bei Augen mit einem klinisch signifikanten DMO, insbesondere bei Menschen mit der vorliegenden oder anstehenden Betroffenheit des Zentrums der Makula - Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group (1985) Arch Ophthalmol</li> </ul>

### **Adverse events**

- Uncontrolled studies reported that loss of contrast sensitivity and visual acuity occurred after direct application of the laser to the centre of the fovea. We found no accurate estimates of the frequency of adverse effects.
- The RCT found no significant differences in the frequency of immediate visual loss, visual field, or colour vision scores (reported as not significant; further data not reported)

**Eingeschlossene Studien zu Laser + VEGF-Inhibitor:** 1 RCT (84 people) compared intravitreal ranibizumab 0.5 mg at the time of focal macular laser photocoagulation and 3 months later and laser alone (moderate quality evidence) - READ-2 study (2009) Ophthalmology

### **Ergebnisse:**

- Compared with photocoagulation alone Macular photocoagulation plus vascular endothelial growth factor inhibitor injection may improve visual acuity at 6 months in people with diabetic macular oedema (p = 0,07)

**Eingeschlossene Studien zur medikamentösen Therapie:** 1 subsequent RCT (126 people [126 eyes]) compared ranibizumab 0,5 mg, focal/grid laser photocoagulation, and ranibizumab 0,5 mg plus laser photocoagulation (moderate Quality of Evidence) - READ-2 study (2009) Ophthalmology

### **Ergebnisse zur medikamentösen Therapie:**

- ranibizumab versus laser photocoagulation: ranibizumab significantly improved visual acuity compared with laser treatment at 6 months (BCVA changes from baseline: +7.24 with ranibizumab v -0.43 with laser treatment; p = 0,0001)
- ranibizumab plus laser photocoagulation versus ranibizumab alone: no significant difference between groups in BCVA at 6 months (BCVA changes from baseline: 3.8 with combination treatment v 7.24 with ranibizumab alone; p = 0,08)

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren: *Die lokale Laserkoagulation vermindert signifikant den moderaten Visusverlust und wird empfohlen bei Augen mit einem klinisch signifikanten DMO (...), insbesondere wenn das Zentrum der Makula betroffen oder bevorstehend betroffen ist. Eine Überlegenheit im Vergleich der verschiedenen VEGF Inhibitoren ist nicht bekannt. Es bleibt unklar, ob die Kombination von VEGF Inhibitor plus Laser effektiv ist, da nur eine Studie mit Ranibizumab in Kombinationen gefunden wurde.*

	<p>6. Hinweise durch FB Med:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Competing interests: QAM has received honoraria and travel reimbursements and has served on advisory boards for Novartis, Allergan, Bay, and Pfizer. QAM was an investigator in the Resolve Study, and is the author of one systematic review referenced in this review. AR and CJC declare that they have no competing interests.</li> <li>• No funding information</li> <li>• Study quality assessed using GRADE</li> </ul>
<p><b>Boscia F, et al. 2010 [6]</b></p> <p>Current Approaches to the Management of Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Oedema</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>This article provides a brief overview of the present state of knowledge of the epidemiology, pathophysiology and approaches to the prevention and treatment of DR and diabetic macular oedema (DME), with a focus on those that are the most relevant to current clinical practice.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p><b>Databases:</b> MEDLINE, ClinicalTrials.gov registry was reviewed for ongoing initiatives, meeting abstracts, in particular the Association for Research in Vision and Ophthalmology (<a href="http://www.arvo.org/eweb/startpage.aspx?site=arvo2">www.arvo.org/eweb/startpage.aspx?site=arvo2</a>) and investigative Ophthalmology and Visual Science (<a href="http://www.iovs.org">www.iovs.org</a>), obtained from relevant websites</p> <p><b>Dates searched:</b> January 2006 through September 2010</p> <p><b>Included study design:</b> primary focus on reports that included a comparative arm with RCT of particular interest</p> <p><b>(relevant) Intervention/Comparator:</b> Laser photocoagulation, Vitrectomy, Ranibizumab</p> <p><b>Inclusion criteria:</b> (1) English-language articles</p> <p><b>Included studies:</b> just over 600 articles obtained</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><b>Eingeschlossene Studien zu „Laser Photocoagulation“:</b> 22 sources cited, no further information</p> <p><b>Ergebnisse zu „Laser Photocoagulation“:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Laser-based therapies remain the cornerstone of treatment, with panretinal photocoagulation indicated for proliferative and severe nonproliferative DR and focal photocoagulation indicated for treatment of DME.</li> </ul> <p><b>Eingeschlossene Studien zu „Pars Plana Vitrectomy“:</b> 32 sources cited, no further information</p>

	<p><b>Ergebnisse zu „Pars Plana Vitrectomy“:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• For patients who do not benefit from these approaches (photo-coagulation), vitrectomy may provide therapeutic benefits.</li> </ul> <p><b>Eingeschlossene Studien zu „ Ranibizumab“:</b> 7 sources cited, no further information</p> <p><b>Ergebnisse zu „Ranibizumab“:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• With respect to molecular targets, evidence has been adduced for the roles of vascular endothelial growth factor (VEGF), tumour necrosis factor (TNF)-C (and protein kinase C (PKC)-β2 in the pathogenesis of DR, and agents targeting these factors around their intense investigation. The role of VEGF in mediating pathological angiogenesis and vascular hyperpermeability has been best defined. Preliminary efficacy of pegaptanib and ranibizumab in the treatment of DME is being confirmed in additional clinical trials with these agents.</li> </ul> <p>Anmerkungen/Fazit der Autoren: <i>Treatment options including laser photocoagulation, corticosteroids and anti-VEGF agents have demonstrated efficacy for treatment of DME and in some cases PDR; while anti-VEGF agents are not approved for this indication, they are currently under investigation. Moreover, anti-inflammatory agents such as corticosteroids, which have a wider spectrum of action, as well as drugs directed against other specific molecular targets, including TNF&lt;X and PKC-β2, also hold much promise.</i></p> <p>4. Hinweise durch FB Med:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Qualität der eingeschlossenen Studien nicht bewertet</li> <li>• Ein- und Ausschlusskriterien unklar</li> <li>• Editorial support provided by Lauren Swenarchuk, PhD. of Zola Associates and was funded by Pfizer Inc.</li> <li>• Dr Boscia reports no conflicts of interests that are directly relevant to the content of this review.</li> </ul>
<p><b>O'Doherty M, et al. 2008 [7]</b></p> <p>Interventions for diabetic macular oedema: a systematic review of the literature</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>In this review, we discuss the evolution of the treatment of diabetic macular oedema and give helpful guidelines in the treatment of diabetic macular oedema based on available evidence to date.</p> <p>2. Methodik</p> <p><b>Databases:</b> Medline and Cochrane database, RCTs in humans in the English language</p> <p><b>Population:</b> People with Diabetic macular oedema (DMO)</p> <p><b>Intervention:</b> Siehe Ergebnisteil</p> <p><b>Komparator:</b> Siehe Ergebnisteil</p> <p><b>Endpunkt:</b> Not previously stated</p>

	<p><b>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):</b> From 1979 to 2007</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 31 articles corresponded to subject matter</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><b>Eingeschlossene Studien zur Laserkoagulation:</b> 11 RCTs (n = 3 646 Augen), different laser types (argon, diode, dye, krypton) and methods</p> <p><b>Ergebnisse zur Laserkoagulation:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es liegt gute Evidenz vor, dass die lokale Laserkoagulation das Sehvermögen beim DMO erhält (ETDRS-Studie).</li> </ul> <p><b>Adverse events</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• include inadvertent foveal burn, central visualfield defect, colour vision abnormalities, retinal fibrosis and spread of laser scars.</li> <li>• Lovestain-Adrian et al reported the long-term outcome (5.5 years) of macular laser in 2000. This study showed that 51% of patients did not suffer any complication postlaser. However, 21% developed either subretinal fibrosis or atrophic creep within 1/3 of a disc diameter from the fovea with extension into the fovea in 22%. They also found that photocoagulation for DMO with hard exudates was more often associated with subretinal fibrosis or atrophic creep than photocoagulation of oedema without exudates. Hard exudates as well as complications after photocoagulation were more common in type 2 diabetes, resulting in a poorer outcome.<sup>14</sup></li> </ul> <p><b>Eingeschlossene Studien zur Vitrektomie:</b> 8 RCTs (n = 261 Augen)</p> <p><b>Ergebnisse zur Vitrektomie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RCTs have small numbers (poor statistical power) and inconsistent results</li> <li>• Most show significant improvement in macular thickness and volume postvitrectomy, but this does not consistently correlate with improvement in vision</li> </ul> <p><b>Eingeschlossene Studien zur medikamentösen Therapie:</b> 2 RCTs, 2 ongoing studies</p> <p><b>Ergebnisse zur medikamentösen Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ranibizumab (Lucentis; Genentech, South San Francisco, California) may also be useful for DR and DMO</li> </ul>
--	--

	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren: <i>Although laser treatment remains the cornerstone of treatment in diabetic macular oedema, the literature is beginning to support combination therapy. Using one or two intravitreal injections to reduce central macular thickness followed by focal or grid laser to give a sustained response may offer an alternative to treatment in DMO.</i></p> <p>5. Hinweise durch FB Med:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Qualität der eingeschlossenen Studien nicht bewertet</li> <li>• Competing interests: None.</li> <li>• No information about funding source</li> </ul>
--	--

### Leitlinien

<p><b>Hooper P, et al. 2012 [8]</b></p> <p><b>Canadian Ophthalmological Society (COS)</b></p> <p>Canadian Ophthalmological Society evidence-based clinical practice guidelines for the management of diabetic retinopathy</p>	<p>Fragestellung:</p> <p>The objective of this document is to provide guidance to Canadian ophthalmologists regarding screening and diagnosis of diabetic retinopathy (DR), management of diabetes as it pertains specifically to DR, and surgical and nonsurgical approaches to the treatment of DR.</p>
	<p>Methodik:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• These guidelines were systematically developed and based on a thorough consideration of the medical literature and clinical experience.</li> <li>• Where possible, the content of this document was developed in accordance with the Canadian Medical Association Handbook on Clinical Practice Guidelines and the criteria specified in the 6 domains of the Appraisal of Guidelines Research and Evaluation II (AGREE II) Instrument.</li> </ul> <p>Suchzeitraum: An English-language literature search for the years 1997–2010 was conducted using PubMed, EMBASE, the Cochrane Library, the National Guideline Clearing House, and the United States Preventative Services Task Force databases.</p> <p>LoE (siehe Anhang dieser Synopse)</p> <p>GoR nicht angegeben</p>
	<p><b>Treatment of macular edema:</b></p> <p><u>Key messages:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• There is increasing evidence that intraocular injections of VEGF inhibitors are an effective treatment for DME and produce a larger gain in vision than focal or grid laser alone.</li> <li>• Intraocular injection of steroid results in rapid resolution of DME; however, the improvement is not sustained and is associated with a significant increase in the incidence of raised IOP and cataract. For pseudophakic patients, visual acuity improvements may approach those of anti-VEGF therapies.</li> </ul>

	<p><u>Recommendations:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eyes that demonstrate clinically significant macular edema by ETDRS criteria without central macular thickening should receive focal laser [<i>Level 1</i>]; however, eyes with central macular thickening should be considered for treatment with a VEGF inhibitor alone or in conjunction with focal laser [<i>Level 1 for ranibizumab; Level 2 for bevacizumab</i>].</li> <li>• Eyes that demonstrate evidence of vitreomacular traction and macular edema should be considered for vitrectomy [<i>Level 1</i>].</li> </ul>
<p><b>Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2010 [10]</b></p> <p>Management of diabetes. A national clinical guideline</p>	<p>Fragestellung(en)</p> <p>...</p> <p>7. What is the optimal laser treatment for: a) proliferative diabetic retinopathy and b) diabetic macular oedema?</p> <p>8. What pharmacological agents reduce the development or progression of diabetic retinopathy, and are independent of blood pressure and glucose effects:</p> <p>a) statins</p> <p>b) fibrates (fenofibrate)</p> <p>c) ACE Inhibitors</p> <p>d) angiotensin receptor blockers (ARB)</p> <p>e) PKC Inhibitors</p> <p>f) VEGF aptamers</p> <p>g) intraocular steroids</p> <p>h) somatostatin analogues and pegvisomant?</p> <p>...</p> <hr/> <p>Methodik: systematische Evidenzaufbereitung mit formalem Konsensusprozess (considered judgement) - eigene Checklisten - eigenes Graduierungssystem (siehe Anhang)</p> <p>Grundlage der Leitlinie: Aktualisierung der SIGN 55: Management of Diabetes, siehe Ergebnisteil</p> <p>Suchzeitraum: 2003 - 2009</p> <p><i>Weitere Kriterien für die Qualität einer LL:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Empfehlungen sind mit Literaturstellen verknüpft</i></li> <li>• <i>Öffentliche Konsultation und Expertenbegutachtung durchgeführt</i></li> </ul> <p>Sonstige methodische Hinweise</p> <p><i>Aus öffentlichen Mitteln finanziert, Col nicht deklariert</i></p>

	<p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise:</p> <p><b>LASER PHOTOCOAGULATION</b></p> <p>Macular laser using the <u>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</u> (ETDRS) modified grid can slow visual impairment in people with diabetes and macular oedema affecting the fovea in the absence of predominant macular ischaemia (LoE 1++, 3)</p> <p>Recommendation: Modified ETDRS grid laser photocoagulation should be used for patients with clinically significant macular oedema in the absence of significant macular ischaemia (GoR A).</p> <p>Anmerkung FBMed: <i>Sonstige Empfehlungen beziehen sich auf die Laser-Photokoagulation bei diabetischer Retinopathie. Für die Vitrektomie bei DMO gibt es keine Empfehlung.</i></p> <p><b>PHARMACOLOGICAL THERAPY</b></p> <p>Insufficient evidence was identified to warrant routine usage of antivascular endothelial growth factor (VEGF) therapies (pegaptanib, bevacizumab) for the treatment of proliferative diabetic retinopathy or diabetic macular oedema either as stand-alone therapy or as an adjuvant to laser therapy. Phase II trials show a beneficial effect when used in combination with laser (LoE 1+, 1-).</p> <p>Although a number of treatments for diabetic retinopathy are of interest, there is no compelling evidence for their routine use.</p> <p>Anmerkung FBMed: <i>Beide Wirkstoffe haben keine Zulassung im Anwendungsgebiet.</i></p>
<p><b>American Optometric Association (AOA), 2013 [11]</b></p> <p>Eye care of the patient with diabetes mellitus.</p>	<p>Fragestellung: This guideline will assist optometrists in achieving different objectives with respect to eye care of a patient with diabetes mellitus.</p> <p>Methodik: systematische Evidenzaufbereitung mit formalem Konsensusprozess (14 Schritte zur Entwicklung der evidenz-basierten LL)</p> <p>Graduierungssystem (siehe Anhang dieser Synopse)</p> <p><b>Laser photocoagulation:</b></p> <p><u>Diabetic Macular Edema:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The management of patients with DME has evolved substantially in recent years. The ETDRS established the efficacy of focal/grid photocoagulation of the treatment of CDME <b>(LoE/SoE: A/A)</b> → <i>basierend auf der ETDRS. 'In this randomized clinical trial, which was supported by the National Eye Institute, 754 eyes that had macular edema and mild to moderate diabetic retinopathy were randomly assigned to focal argon laser photocoagulation, while 1,490 such eyes were randomly assigned to deferral of photocoagulation.'</i></li> <li>• Patients with center-involved diabetic macular edema (DME) should be referred to an ophthalmologist experienced in the management of diabetic retinal disease for possible treatment</li> </ul>

	<p>with a regimen of anti-VEGF injection, with prompt or deferred focal/grid laser photocoagulation <b>(SoE: A / Recommendation: A)</b> → basierend auf ETDRS (1985), DRCRN (2010): →, The DRCRN demonstrated that center-involved DME, with vision reduced to 20/32 or worse, is best treated with anti-VEGF followed by prompt or deferred laser.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Recent data demonstrated that a regimen of repeated intravitreal anti-VEGF injections is more effective than focal/grid laser alone in the treatment of center-involved DME <b>(LoE/SoE: A/B)</b> → basierend auf Ngyen et al. 2012: Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE which compare Ranibizumab vs. Ranibizumab (different dosing schedules) or sham. Center involvement not reported in this study.</li> <li>• Patients with diabetic macular edema (DME), but without clinically significant macular edema (CSME), should be re-examined at 4- to 6 month intervals. Once clinically significant macular edema develops treatment with focal laser photocoagulation or intravitreal anti-VEGF injection is indicated. <b>(SoE: A / Recommendation: A)</b> → basierend auf Mohamed QA(2011) Clinical Evidence (siehe Abschnitt "systematische Reviews" in dieser Synopse)</li> </ul> <p><b>Vitrectomy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eyes with vitreous hemorrhage (VH), traction retinal detachment (TRD), macular traction, or an epiretinal membrane should be referred to an ophthalmologist experienced in the management of diabetic retinal disease for evaluation for possible vitrectomy <b>(No level of evidence available)</b>.</li> </ul> <p><b>Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitors:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The current standard of care for treatment of center-involved diabetic macular edema (DME) is anti-VEGF injections <b>(SoE: A / Recommendations: A)</b> → basierend auf 2 Quellen. Davon eine Quelle zur Gabe von Ranibizumab: Diabetic retinopathy clinical research network, 2010: Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or traminolone plus prompt laser for diabetic macular edema. Center involvement not reported in this studies.</li> </ul>
<p><b>The Royal College of Ophthalmologists (RCO), 2012 [12]</b></p> <p>Diabetic Retinopathy Guidelines</p>	<p>Fragestellung:</p> <p>The aim of the guidelines is to provide evidence-based, clinical guidance for the best management of different aspects of diabetic eye disease.</p> <p>Methodik:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Systematische Evidenzauflbereitung mit formalem Konsen-</li> </ul>

	<p>susprozess.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>The guidelines described recommendation levels as follows: Level A: where strength of evidence was universally agreed; Level B: where the probability of benefit to the patient outweighed the risks; Level C: where it was recognized that there was difference of opinion as to the likely benefit to the patient and decision to treat would be based after discussion with the patient.</li> </ul> <hr/> <p><b>EVIDENCE BASE FOR THE TREATMENT OF DIABETIC MACULAR OEDEMA</b></p> <p><b>Photocoagulation treatment</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Recommendation:</b> Patients with non centre-involving clinically significant macular oedema (CSMO; defined as: retinal thickening that involves or threatens the center of the macula (even if visual acuity is not yet reduced)) may be treated with laser photocoagulation according to modified ETDRS criteria (<b>Level A</b>)</li> </ul> <p><u>Evidenz:</u> There is <b>level 1</b> evidence for benefit of photocoagulation using the modified ETDRS protocol vs no treatment, or compared to mild modified grid laser (basierend auf ETDRS: <i>The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) was a landmark trial that firmly established laser photocoagulation as a treatment for diabetic maculopathy. 2244 patients were randomly assigned to receive either early treatment with focal and grid photocoagulation or deferral of photocoagulation</i>).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Overall, while photocoagulation treatment reduces the risk of visual loss, and works over a long timescale, it is clear that recovery of vision is much harder to achieve with laser alone. Current treatments using intravitreal antiVEGF agents with prompt or delayed focal laser photocoagulation are most effective in preserving vision and restoring vision when centre-involved macular oedema is present and acuity is reduced to 20/32 or less (<b>Level 1</b>).</li> </ul> <p><b>Ranibizumab:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><u>Recommendation:</u> Patients with centre-involving macular oedema and reduced vision would benefit most from anti-VEGF (Ranibizumab as licenced) treatment (with or without combination laser treatment at the outset) (<b>Level 1, Level A</b>)</li> </ul> <p><u>Evidenz:</u> <b>READ-2 study</b> (compared the effect of 0.5mg intravitreal ranibizumab versus laser photocoagulation versus</p>
--	--

combined ranibizumab and laser photocoagulation in 126 treatment naive eyes.); **RESOLVE** (a randomised controlled double-masked, multicentre phase II study evaluating the safety and efficacy of ranibizumab in the treatment of DMO at 12 months. Patients were randomised to 3 treatment arms: 0.3mg ranibizumab, 0.5mg ranibizumab or sham injection and received 3 initial monthly injections); **RESTORE** (phase III study evaluating the efficacy and safety of ranibizumab in patients with visual impairment due to DMO (RESTORE) was a randomised, double-masked, multicentre trial with 3 treatment arms: Ranibizumab 0.5mg in addition to sham laser, ranibizumab in addition to active laser, and sham injection in addition to active laser); landmark **DRCR.net study** (comparing 0.5mg intravitreal ranibizumab with prompt focal/grid laser photocoagulation, 0.5 mg ranibizumab with deferred laser photocoagulation (at least 24 weeks later), 4mg intravitreal triamcinolone with prompt laser, or a sham injection with prompt laser).

Auch genannt wurden die RISE und RIDE Studien aus den USA (keine detaillierte Ausführungen).

#### **Vitrectomy in diabetic eye disease:**

- Similarly, DMO not responsive to treatment, especially cases with taut hyaloid face and those with vitreomacular traction can benefit from vitrectomy (**Level B**).
- Newer techniques of using anti-VEGF injection concurrent with vitrectomy and use of microplasmin for chemical vitreolysis seem promising but need further evaluation (**Level B**).
- Early intervention with vitrectomy has been suggested to be of benefit in diabetic patients (**Level B**).

## Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

<p><b>Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DGO), 2013:</b> Stellungnahme der deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands: Therapie der diabetischen Makulopathie.</p>	<p><u>Therapiemodalitäten und Strategie:</u></p> <p>a) <u>Diabetisches Makulaödem mit fovealer Beteiligung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Besteht eine foveale Beteiligung eines Makulaödems, kommen verschiedene Therapiemodalitäten sowie deren Kombination in Betracht, über die der Patient mit den entsprechenden Behandlungsfrequenzen und Komplikationshäufigkeiten informiert werden sollte:</li><li>• Die Anti-VEGF-Monotherapie besitzt die beste Wirksamkeit ein Makulaödem zurückzubilden und die bestmögliche Visusentwicklung zu ermöglichen. Allerdings sind viele Behandlungen - zumindest während der ersten Monate und gegebenenfalls auch über Jahre - mit den entsprechenden Konsequenzen erforderlich, d.h. häufigen Arztbesuchen und kumulativem Endophthalmitis-Risiko. Studien mit monatlicher Medikamenteneingabe haben gute Ergebnisse gezeigt; die (nach Upload mit mindestens drei Medikamenteneingaben) bedarfsabhängige Gabe nach morphologischen Kriterien zeigte in Studien eine im Mittel deutlich abnehmende Behandlungsnotwendigkeit über die Zeit (erstes Jahr: ca. 7-8, zweites Jahr: unter 4, drittes Jahr: unter 3). Langzeitentwicklung und Sicherheitsprofil der Anti-VEGF-Therapie können noch nicht endgültig beurteilt werden. Eine Evidenz aus Phase III-Studien gibt es nur zu Ranibizumab (RESTORE, RIDE, RISE, DRCR). Größere Vergleichsstudien mit Bevacizumab - entsprechend CATT für die AMD - oder große Bevacizumab-Studien wurden bisher nicht publiziert. Nach positiven Daten über sechs Monate ist für Aflibercept eine Phase III-Studie (VIVID-DME) begonnen worden.</li><li>• Die Laserbehandlung zeigt in Vergleichsstudien schlechtere Visusergebnisse als die intravitreale Anti-VEGF-Therapie, aber einen klaren Nutzen gegenüber dem unbehandelten Spontanverlauf. Das Therapieziel der Lasertherapie ist vor allem eine Visus-Stabilisierung. Vorteile der Lasertherapie sind die erheblich niedrigere Behandlungsfrequenz und das Fehlen der potentiellen Komplikationen der intravitrealen Medikamentengabe, Nachteile sind die schlechteren Visusergebnisse und die durch die Lasereffekte verursachten Schädigungen der Sehzellen und des retinalen Pigmentepithels, selbst wenn bei einer Lasertherapie schonende 'energiearme' Einstellungen, die in Studien etabliert wurden (DRCR), verwendet werden. Eine fokal/grid-Laserkoagulation sollte frühestens nach drei Monaten wiederholt werden. Bisher gibt es keine eindeuti-</li></ul>
--	---

	<p>gen Daten, die einen zusätzlichen Nutzen der gleichzeitigen Kombination von VEGF-Inhibition und Lasertherapie nach morphologischen Kriterien belegen. Insbesondere gibt es bei der Kombinationstherapie nach bisherigen Daten während des ersten Behandlungsjahres keinen Hinweis auf eine Reduktion der erforderlichen Injektionsfrequenz. Eine sinnvolle Abfolge kann aber auch in der sequentiellen Anwendung von Anti-VEGF-Therapie und Lasertherapie oder umgekehrt bestehen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die intravitreale Gabe von Steroid-Präparaten ist trotz eines positiven Effektes auf den Visus und einer im Vergleich mit den VEGF-Inhibitoren geringeren Injektionsfrequenz eine Reserveoption, vor allem weil relativ häufig Nebenwirkungen wie Druck-erhöhung und Katarakt-Induktion bzw. -Progression zu beachten sind. Pseudophake Patienten zeigen ein günstigeres Nutzen-Risiko-Profil. Klare Kriterien, wann eine Steroidgabe als „second-line“-Therapie nach oder statt Anti-VEGF-Gabe sinnvoll sein kann, sind bisher noch nicht etabliert. Regelmäßige Kontrollen des Augendrucks sind bei dieser therapeutischen Option notwendig. Angesichts des Nebenwirkungsprofils von Fluocinolon sollten die therapeutischen Alternativen ausreichend erprobt und dokumentiert worden sein. Für eine Kombinationstherapie aus VEGF-Inhibitoren und Kortikoiden liegen bisher noch keine ausreichenden Daten vor.</li> </ul> <p>a. <u>Diabetisches Makulaödem ohne foveale Beteiligung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die „fokal/grid“-Laserkoagulation ist alleiniger Standard für klinisch signifikante Ödeme (ETDRS-Kriterien) ohne foveale Beteiligung.</li> </ul>
--	---

## Primärstudien

Da ausreichend Information aus aggregierter Evidenz vorliegt, wurde eine Recherche nach Primärstudien nicht durchgeführt.

### Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library am 21.11.2013

Suchschritt	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Macular Edema] explode all trees
#2	((macular or retinal) and (oedema or edema)):ti,ab
#3	macular dystroph*:ti,ab
#4	irvine gass syndrome*:ti,ab
#5	maculopath*:ti,ab
#6	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus] explode all trees
#7	(diabetes or diabetic):ti,ab
#8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5
#9	#6 or #7
#10	#8 and #9
#11	MeSH descriptor: [Diabetic Retinopathy] explode all trees
#12	diabetic retinopath*:ti,ab
#13	#10 or #11 or #12 from 2008 to 2013

MEDLINE (PubMed) am 21.11.2013

Suchschritt	Suchfrage
#1	macular edema[MeSH Terms]
#2	((macular[Title/Abstract] OR retinal[Title/Abstract])) AND ((edema[Title/Abstract] OR oedema[Title/Abstract])
#3	(macular[Title/Abstract] AND dystroph*[Title/Abstract]
#4	((irvine[Title/Abstract] AND gass[Title/Abstract]) AND syndrome*[Title/Abstract]
#5	maculopath*[Title/Abstract]
#6	((((#1) OR #2) OR #3) OR #4) OR #5
#7	diabetes mellitus[MeSH Terms]
#8	(diabetes[Title/Abstract] OR diabetic[Title/Abstract]
#9	(#7) OR #8
#10	(#6) AND #9
#11	diabetic retinopathy[MeSH Terms]
#12	(diabetic[Title/Abstract] AND retinopath*[Title/Abstract]
#13	((#10) OR #11) OR #12
#14	(#13) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
#15	(((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR PubMed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR

Suchschritt	Suchfrage
	(systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract] AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract])))
#16	(#13) AND #15
#17	(#14) OR #16
#18	(#17) AND ("2008/11/01"[PDAT] : "2013/11/21"[PDAT])

#### MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 21.11.2013

Suchschritt	Suchfrage
#1	macular edema[MeSH Terms]
#2	((macular[Title/Abstract] OR retinal[Title/Abstract])) AND ((edema[Title/Abstract] OR oedema[Title/Abstract])
#3	(macular[Title/Abstract] AND dystroph*[Title/Abstract]
#4	((irvine[Title/Abstract] AND gass[Title/Abstract] AND syndrome*[Title/Abstract]
#5	maculopath*[Title/Abstract]
#6	((((#1) OR #2) OR #3) OR #4) OR #5
#7	diabetes mellitus[MeSH Terms]
#8	(diabetes[Title/Abstract] OR diabetic[Title/Abstract]
#9	(#7) OR #8
#10	(#6) AND #9
#11	diabetic retinopathy[MeSH Terms]
#12	(diabetic[Title/Abstract] AND retinopath*[Title/Abstract]
#13	((#10) OR #11) OR #12
#14	((((Guideline[Publication Type] OR Practice Guideline[Publication Type] OR Consensus Development Conference[Publication Type] OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR guideline*[Title]
#15	(#13) AND #14
#16	(#15) AND ("2008/11/01"[PDAT] : "2013/11/21"[PDAT])

#### Literatur:

1. **Ford JA, Lois N, Royle P, Clar C, Shyangdan D, Waugh N.** Current treatments in diabetic macular oedema: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2013; 3 (3):
2. **Abouammoh MA.** Ranibizumab injection for diabetic macular edema: meta-analysis of systemic safety and systematic review. *Can J Ophthalmol* 2013; 48 (4): 317-23.
3. **Evoy KE, Abel SR.** Ranibizumab: the first vascular endothelial growth factor inhibitor approved for the treatment of diabetic macular edema. *Ann Pharmacother* 2013; 47 (6): 811-8.
4. **Wang H, Sun X, Liu K, Xu X.** Intravitreal ranibizumab (lucentis) for the treatment of diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical control trials. *Curr Eye Res* 2012; 37 (8): 661-70.

5. **Mohamed QA, Ross A, Chu CJ.** Diabetic retinopathy (treatment). Clin Evid (Online) 2011; 2011
6. **Boscia F.** Current approaches to the management of diabetic retinopathy and diabetic macular oedema. Drugs 2010; 70 (16): 2171-200.
7. **O'Doherty M, Dooley I, Hickey-Dwyer M.** Interventions for diabetic macular oedema: a systematic review of the literature. Br J Ophthalmol 2008; 92 (12): 1581-90.
8. **Hooper P, Boucher MC, Cruess A, Dawson KG, Delpero W, Greve M, Kozousek V, Lam WC, Maberley DA.** Canadian Ophthalmological Society evidence-based clinical practice guidelines for the management of diabetic retinopathy. Can J Ophthalmol 2012; 47 (2 Suppl): S1-54.
9. **Boyd S, Advani A, Altomare F, Stockl F.** Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada: Retinopathy. Can J Diabetes 2013; 37 (Suppl 1): S137-S141. <http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/1499-2671/PIIS1499267113000397.pdf>, Zugriff am 24.09.2013.
10. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Management of diabetes. A national clinical guideline. Stand: März 2010. Edinburgh: SIGN, 2010  
<http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf>, Zugriff am 24.09.2013.
11. **American Optometric Association.** Evidence-Based Clinical Practice Guideline Eye Care of the patient with diabetes mellitus (draft version for peer/public review and comment November 2013, final version available in January 2014). St Louis (MO): American Optometric Association, 2013  
<http://www.aoa.org/documents/optometrists/QI/Clinical%20Practices%20Guidelines-%20FINAL-%20103113-%20SECURE.pdf>, Zugriff am 21.11.2013.
12. **Royal College of Ophthalmologists.** Diabetic Retinopathy Guidelines. London: RCO, 2012  
[http://www.rcophth.ac.uk/core/core\\_picker/download.asp?id=1789&filetitle=Diabetic+Retinopathy+Guidelines+2012+%28minor+update+July+2013%29](http://www.rcophth.ac.uk/core/core_picker/download.asp?id=1789&filetitle=Diabetic+Retinopathy+Guidelines+2012+%28minor+update+July+2013%29), Zugriff am 24.09.2013.

## Anhang:

Intervention	Icon	Description
Beneficial		For which effectiveness has been demonstrated by clear evidence from systematic reviews, RCTs, or the best alternative source of information, and for which expectation of harms is small compared with the benefits.
Likely to be beneficial		For which effectiveness is less well established than for those listed under "beneficial".
Trade off between benefits and harms		For which clinicians and patients should weigh up the beneficial and harmful effects according to individual circumstances and priorities.
Unknown effectiveness		For which there are currently insufficient data or data of inadequate quality.
Unlikely to be beneficial		For which lack of effectiveness is less well established than for those listed under "likely to be ineffective or harmful".
Likely to be ineffective or harmful		For which ineffectiveness or associated harm has been demonstrated by clear evidence.

**Abbildung 1: Categorisation of interventions – Clinical Evidence**  
 (<http://clinicalevidence.bmj.com/x/set/static/cms/nuts-and-bolts.html>)

<b>Table 1. Criteria for assigning levels of evidence to the published studies</b>	
<b>Level</b>	<b>Criteria</b>
<b>Studies of diagnosis</b>	
Level 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Independent interpretation of test results (without knowledge of the result of the diagnostic or gold standard)</li> <li>b) Independent interpretation of the diagnostic standard (without knowledge of the test result)</li> <li>c) Selection of people suspected (but not known) to have the disorder</li> <li>d) Reproducible description of both the test and diagnostic standard</li> <li>e) At least 50 patients with and 50 patients without the disorder</li> </ul>
Level 2	Meets 4 of the Level 1 criteria
Level 3	Meets 3 of the Level 1 criteria
Level 4	Meets 1 or 2 of the Level 1 criteria
<b>Studies of treatment and prevention</b>	
Level 1A	Systematic overview or meta-analysis of high-quality RCTs <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Comprehensive search for evidence</li> <li>b) Authors avoided bias in selecting articles for inclusion</li> <li>c) Authors assessed each article for validity</li> <li>d) Reports clear conclusions that are supported by the data and appropriate analyses</li> </ul> OR Appropriately designed RCT with adequate power to answer the question posed by the investigators <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Patients were randomly allocated to treatment groups</li> <li>b) Follow-up at least 80% complete</li> <li>c) Patients and investigators were blinded to the treatment*</li> <li>d) Patients were analyzed in the treatment groups to which they were assigned</li> <li>e) The sample size was large enough to detect the outcome of interest</li> </ul>
Level 1B	Nonrandomized clinical trial or cohort study with indisputable results
Level 2	RCT or systematic overview that does not meet Level 1 criteria
Level 3	Nonrandomized clinical trial or cohort study
Level 4	Other
<b>Studies of prognosis</b>	
Level 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Inception cohort of patients with the condition of interest, but free of the outcome of interest</li> <li>b) Reproducible inclusion/exclusion criteria</li> <li>c) Follow-up of at least 80% of subjects</li> <li>d) Statistical adjustment for extraneous prognostic factors (confounders)</li> <li>e) Reproducible description of outcome measures</li> </ul>
Level 2	Meets criterion a) above, plus 3 of the other 4 criteria
Level 3	Meets criterion a) above, plus 2 of the other criteria
Level 4	Meets criterion a) above, plus 1 of the other criteria

\*In cases where such blinding was not possible or was impractical (e.g. intensive vs. conventional insulin therapy), the blinding of individuals who assessed and adjudicated study outcomes was felt to be sufficient

**Abbildung 2: aus Hooper P, et al. 2012 [8]**

**Evidence dimensions**

<i>Type of evidence</i>	<i>Definition</i>
Strength of the evidence	
Levels of evidence	The study design was used as an indicator of the degree to which bias has been eliminated by design
Quality	The methods used by the investigators to minimise bias within a study design
Statistical precision	The <i>p</i> -value or, alternatively, the precision of the estimate of the effect. It reflects the degree of certainty about the existence of a true effect.
Size of the effect	The distance of the study estimate from the “null” value and the inclusion of only clinically important effects in the confidence interval
Relevance of the evidence	The usefulness of the evidence in clinical practice, particularly the appropriateness of the outcome measures used

<i>Level of evidence</i>	<i>Study Design for Interventions</i>
I	Evidence obtained from a systematic review of all relevant randomised controlled trials
II	Evidence obtained from at least one properly designed randomised controlled trial
III-1	Evidence obtained from well-designed pseudo-randomised controlled trials (alternate allocation or some other method)
III-2	Evidence obtained from comparative studies (including systematic reviews of such studies) with concurrent controls and allocation not randomised, cohort studies, case-control studies, or interrupted time series with a control group
III-3	Evidence obtained from comparative studies with historical control, two or more single arm studies, or interrupted time series without a parallel control group
IV	Evidence obtained from case-series, either post-test or pre-test/post-test

Source: NHMRC (1999)

**Abbildung 3: aus Mitchell P, 2008. Canberra ACT: National Health and Medical Research Council (NHMRC) Guidelines for the Management of Diabetic Retinopathy**

KEY TO EVIDENCE STATEMENTS AND GRADES OF RECOMMENDATIONS	
LEVELS OF EVIDENCE	
1 <sup>++</sup>	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1 <sup>+</sup>	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1 <sup>-</sup>	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
2 <sup>++</sup>	High quality systematic reviews of case control or cohort studies High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2 <sup>+</sup>	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2 <sup>-</sup>	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
4	Expert opinion
GRADES OF RECOMMENDATION	
<i>Note: The grade of recommendation relates to the strength of the evidence on which the recommendation is based. It does not reflect the clinical importance of the recommendation.</i>	
A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1 <sup>++</sup> , and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1 <sup>+</sup> , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
B	A body of evidence including studies rated as 2 <sup>++</sup> , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 1 <sup>++</sup> or 1 <sup>+</sup>
C	A body of evidence including studies rated as 2 <sup>+</sup> , directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 2 <sup>++</sup>
D	Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2 <sup>+</sup>
GOOD PRACTICE POINTS	
<input checked="" type="checkbox"/>	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group

**Abbildung 4: aus 2010 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) Management of diabetes. A national clinical guideline**

Key to Strength of Evidence and Clinical Recommendation Grading	
GRADE	STRENGTH OF EVIDENCE
<b>A</b>	Data derived from well-designed, multiple randomized clinical trials, meta-analyses (Systematic Review), or diagnostic studies on relevant populations. Randomized Control Studies (RCT), Systematic Reviews with meta-analysis when available, Diagnostic Studies
<b>B</b>	RCTs or diagnostic studies with minor limitations - overwhelmingly consistent evidence from observational studies. Weaker RCT (weak design but multiple studies confirm) Cohort Study (this may include retrospective and prospective studies)
<b>C</b>	Studies of strong design, but with substantial uncertainty about conclusions, or serious doubts about generalization, bias, research design, or sample size; or retrospective or prospective studies with small sample size.
<b>D</b>	Expert opinion, case reports, reasoning from principles. No evidence is available that directly supports or refutes the conclusion Cross-sectional study, case series/ case report, opinion or principle reasoning.
GRADE	CLINICAL RECOMMENDATION
<b>A</b>	Clinicians should follow this recommendation unless clear and compelling rationale for an alternative approach is present. There is a <i>clinically important outcome</i> and the <b>study population is representative</b> of the focus population in the recommendation. The quality of evidence may not be excellent, but there is clear reason to make a recommendation.
<b>B</b>	Clinicians should generally follow this recommendation, but should remain alert for new information. There is a <i>clinically important outcome</i> but it may be a <b>validated surrogate outcome or endpoint</b> . The benefits exceed the harm or vice versa, but the quality of evidence is not as strong.
<b>C</b>	Clinicians should be aware of this recommendation, and remain alert for new information. The <b>evidence quality that exists is suspect</b> or not that well-designed; <b>Well conducted studies have demonstrated little clear advantage of one approach versus another</b> .
<b>D</b>	Clinicians should be aware of this recommendation. The <b>outcome is an invalid surrogate</b> for clinically important population, or the <b>applicability of the study is irrelevant</b> . There is <b>both lack of pertinent evidence and an unclear balance between benefits and harms</b> .

Abbildung 5: aus AOA, 2013: Eye care of the patient with diabetes mellitus.

### **3. Addendum des IQWiG**

IQWiG-Berichte – Nr. 278

**Aflibercept**  
**(Addendum zum Auftrag A14-32)**

**Addendum**

Auftrag: A15-05  
Version: 1.0  
Stand: 13.02.2015

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Aflibercept  
(Addendum zum Auftrag A14-32)

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

28.01.2015

**Interne Auftragsnummer:**

A15-05

**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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

ISSN: 1864-2500

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG<sup>1</sup>:**

- Beate Wieseler
- Catharina Brockhaus
- Petra Kohlepp

**Schlagwörter:** Aflibercept, Makulaödem, Nutzenbewertung

**Keywords:** Aflibercept, Macular Edema, Benefit Assessment

---

<sup>1</sup> Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Generelle Überlegungen zur Auswahl von Endpunkten zur Sehschärfe.....	2
2.2 Bewertung der Responderanalyse zur Verbesserung bzw. Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 15$ EDTRS-Buchstaben.....	4
2.3 Bewertung der stetigen Daten zur Beschreibung der Sehschärfe .....	5
2.4 Zusammenfassung.....	7
3 Literatur .....	8

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Responderanalyse Verbesserung bzw. Verschlechterung der Sehschärfe $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben – RCT, indirekter Vergleich: Aflibercept vs. Ranibizumab.....	5

### Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BCVA	best corrected visual acuity (bestkorrigierte Sehschärfe)
DMÖ	diabetisches Makulaödem
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MID	Minimal Important Difference
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RR	relatives Risiko
SMD	standardisierten Mittelwertdifferenzen

## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 28.01.2015 mit einer ergänzenden Bewertung zum Auftrag A14-32 (Aflibercept (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [1]) beauftragt.

Mit seiner Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) weitere Angaben zu Ergebnissen des indirekten Vergleichs von Aflibercept und Ranibizumab vorgelegt [2]. Der G-BA hat daher das IQWiG mit der Bewertung der Angaben zu Endpunkten zur Beschreibung der Sehschärfe für den genannten indirekten Vergleich beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2 Bewertung

Mit seiner Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) weitere Angaben zum indirekten Vergleich von Aflibercept und Ranibizumab bei diabetischem Makulaödem für Endpunkte zur Sehschärfe vorgelegt [2].

Abschnitt 2.1 enthält generelle Überlegungen zur Auswahl von Endpunkten zur Sehschärfe in der vorliegenden Bewertung. Die Bewertung weiterer Endpunkte zur Sehschärfe wird in den Abschnitten 2.2 und 2.3 dargestellt. In Abschnitt 2.4 wird zusammenfassend beschrieben, ob und wenn ja welche Aussagen der ursprünglichen Dossierbewertung A14-32 sich durch diese Bewertung ändern.

### 2.1 Generelle Überlegungen zur Auswahl von Endpunkten zur Sehschärfe

In den Studien zu Aflibercept und Ranibizumab, die in den indirekten Vergleich zur Beurteilung des Zusatznutzens von Aflibercept bei DMÖ eingehen, wurde die Sehschärfe mit einer Sehtafel gemäß dem Standard der ETDRS gemessen. Die Anzahl der korrekt gelesenen Einzelbuchstaben wurde als bestkorrigierte Sehschärfe (best corrected visual acuity, BCVA) berichtet, nachfolgend als „ETDRS-Buchstaben“ bezeichnet. Der pU legt im Dossier und in seiner Stellungnahme zur Dossierbewertung eine Vielzahl von Auswertungen verschiedener Operationalisierungen der Sehschärfe vor. Er präsentiert Ergebnisse zu folgenden Operationalisierungen (jeweils für die 3 Effektmaße Odds Ratio, relatives Risiko und absolute Risikoreduktion):

- Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen (Differenz zwischen Ausgangs- und Endwert der Sehschärfe)
- Mittlere Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 (Durchschnitt der mittleren Veränderung über die Zeit; für jeden Patienten wird für jeden Monat die Veränderung zum Ausgangswert berücksichtigt, anschließend wird der Durchschnitt dieser Werte gebildet)
- Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen
- Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen
- Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen
- Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen

Im Dossier zieht der pU zur Beschreibung des Zusatznutzens auf Basis der Sehschärfe damit eine Vielzahl von Effektschätzern heran (insgesamt 18). Aus diesem Vorgehen entsteht bereits innerhalb der Bewertung des Endpunkts Sehschärfe das Problem der Multiplizität

(weitere Multiplizität entsteht durch die Betrachtung weiterer Endpunkte z. B. zu gesundheitsbezogenen Lebensqualität). Ein solches Vorgehen ist nicht sinnvoll und führt ggf. zu einer erhöhten Rate falsch-positiver Ergebnisse.

Über das Problem der Multiplizität hinaus stellt sich für Endpunkte zur Sehschärfe die Frage der Relevanz der Effekte. Nicht jede Änderung der Sehschärfe, die bei Erhebung mit dem ETDRS-Verfahren gemessen wird, ist für den Patienten spürbar und damit relevant. Bei der Bewertung von Aflibercept im Vergleich zu Ranibizumab geht es damit um die Frage, ob der beobachtete Unterschied an EDTRS-Buchstaben zwischen den beiden Behandlungen überhaupt relevante Unterschiede anzeigt. Diese Relevanzbewertung kann auf Basis von Mittelwertdifferenzen und Responderanalysen vorgenommen werden [3].

Um skalen- und indikationsspezifischen Besonderheiten gerecht zu werden, wendet das Institut für die Relevanzbewertung regelmäßig folgende Hierarchie an, deren Stufen durch das Vorliegen verschiedener Relevanzkriterien determiniert sind [4].

- 1) Falls für die jeweilige Skala eine begründete Irrelevanzschwelle für den Gruppenunterschied (Mittelwertdifferenz) vorliegt bzw. ableitbar ist, wird diese für die Relevanzbewertung herangezogen. Liegt das zum beobachteten Effekt korrespondierende Konfidenzintervall vollständig oberhalb dieser Irrelevanzschwelle, ist statistisch abgesichert, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Das Institut wertet dies als ausreichend für den Nachweis eines relevanten Effekts, da sich in diesem Fall die beobachteten Effekte in der Regel deutlich oberhalb der Irrelevanzschwelle (und zumindest nahe an einer Relevanzschwelle) realisieren.
- 2) Falls skalenspezifische begründete Irrelevanzschwellen nicht vorliegen oder ableitbar sind, kommen Responderanalysen in Betracht. Hier ist es erforderlich, dass bei diesen Analysen ein validiertes bzw. etabliertes Responsekriterium angewendet wurde (z. B. im Sinne einer individuellen Minimal Important Difference [MID]) [5]. Liegt bei einer solchen Auswertung ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Anteile an Respondern zwischen den Gruppen vor, wird dies, sofern keine spezifischen Gründe dagegen sprechen, als Nachweis eines relevanten Effekts angesehen, da die Responserdefinition bereits eine Schwelle der Relevanz beinhaltet.
- 3) Falls weder skalenspezifische Irrelevanzschwellen noch Responderanalysen vorliegen, wird für die Relevanzbewertung auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMD in Form von Hedges'  $g$ ) zurückgegriffen. Als Irrelevanzschwelle wird dann 0,2 verwendet: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig oberhalb dieser Irrelevanzschwelle, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als „klein“ angesehen werden kann [6].

Der pU legt im Dossier und in den Stellungnahmen keine Angaben vor, aus denen eine begründete Irrelevanzschwelle für den Gruppenunterschied abgeleitet werden kann. Gemäß der oben beschriebenen Hierarchie hat das IQWiG aus den vorgelegten Analysen deshalb eine Responderanalyse für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen [1]. Die Wahl fiel dabei auf die Responderanalyse mit dem Kriterium  $\geq 10$  Buchstaben, weil dieser Wert in der Literatur als MID beschrieben wird [7].

## **2.2 Bewertung der Responderanalyse zur Verbesserung bzw. Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 15$ EDTRS-Buchstaben**

Der pU legt in seinem Dossier Responderanalysen mit 2 verschiedenen Responsekriterien ( $\geq 10$  EDTRS-Buchstaben und  $\geq 15$  EDTRS-Buchstaben) vor. Für die Dossierbewertung wurde die Responderanalyse mit dem Kriterium  $\geq 10$  Buchstaben herangezogen, weil dieser Wert in der Literatur als MID beschrieben wird [7]. In der Anhörung zur Dossierbewertung wurde diskutiert, ob zusätzlich die Responderanalyse mit dem Kriterium  $\geq 15$  Buchstaben betrachtet werden sollte, da bei Patienten mit starker Seheinschränkung eine Verbesserung (bzw. Verschlechterung) um  $\geq 10$  EDTRS-Buchstaben ggf. nicht zu einer spürbaren Veränderung führe.

Im Fall der vorliegenden Bewertung erscheint die Responderanalyse mit dem Kriterium  $\geq 10$  Buchstaben angemessen, weil die mittlere Sehstärke zu Studienbeginn in den Studien der Nutzenbewertung (59 bis 65 EDTRS-Buchstaben) geringfügig besser war als in der Studie, die zur Ermittlung der MID herangezogen wurde (55 EDTRS-Buchstaben). Es bleibt unklar, ob die Betrachtung der Responderanalyse mit  $\geq 15$  Buchstaben aus den Studien der Nutzenbewertung tatsächlich Rückschlüsse auf Patienten mit stärkerer Seheinschränkung erlaubt.

Generell erhöht die Betrachtung mehrerer Responderanalysen mit verschiedenen Responsekriterien die Multiplizität in der Nutzenbewertung und sollte deshalb vermieden werden.

Unabhängig von diesen Überlegungen zeigt auch die Analyse mit einem Responsekriterium von  $\geq 15$  EDTRS-Buchstaben keinen Unterschied zwischen Aflibercept und Ranibizumab (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Responderanalyse Verbesserung bzw. Verschlechterung der Sehschärfe  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben – RCT, indirekter Vergleich: Aflibercept vs. Ranibizumab

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Aflibercept bzw. Ranibizumab		Laserfotokoagulation		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Morbidität</b>					
<b>Verbesserung der Sehschärfe <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben</b>					
Aflibercept vs. Laser					
VISTA	151	47 (31,1)	154	12 (7,8)	3,99 [2,21; 7,23]; k. A.
VIVID	135	45 (33,3)	132	12 (9,1)	3,67 [2,03; 6,61]; k. A.
Gesamt					3,83 [2,52; 5,81]; < 0,001 <sup>a</sup>
Ranibizumab vs. Laser					
RESTORE	115	26 (22,6)	110	9 (8,2)	2,76 [1,36; 5,63]; < 0,001
REVEAL	133	25 (18,8)	128	10 (7,8)	2,41 [1,20; 4,81]; k. A.
Gesamt					2,57 [1,57; 4,23]; < 0,001 <sup>a</sup>
<b>Indirekter Vergleich<sup>b</sup>:</b>					
Aflibercept vs. Ranibizumab (mit REVEAL)					1,49 [0,78; 2,84]; k. A.
Aflibercept vs. Ranibizumab (ohne REVEAL)					1,38 [0,61; 3,16]; k. A.
<b>Verschlechterung der Sehschärfe <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben</b>					
Aflibercept vs. Laser					
VISTA	151	1 (0,7)	154	14 (9,1)	0,07 [0,01; 0,55]; k. A.
VIVID	135	0 (0)	132	14 (10,6)	0,03 [0,00; 0,56]; k. A.
Gesamt					0,06 [0,01; 0,29]; < 0,001 <sup>a</sup>
Ranibizumab vs. Laser					
RESTORE	115	1 (0,9)	110	9 (8,2)	0,11 [0,01; 0,83]; k. A.
REVEAL	133	2 (1,5)	128	5 (3,9)	0,38 [0,08; 1,95]; k. A.
Gesamt					0,23 [0,07; 0,84]; 0,03 <sup>a</sup>
<b>Indirekter Vergleich<sup>b</sup>:</b>					
Aflibercept vs. Ranibizumab (mit REVEAL)					0,24 [0,03; 1,90]; k. A.
Aflibercept vs. Ranibizumab (ohne REVEAL)					0,53 [0,04; 7,27]; k. A.
a: berechnet aus Meta-Analyse b: adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher [8] ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; vs.: versus					

### 2.3 Bewertung der stetigen Daten zur Beschreibung der Sehschärfe

Zusätzlich zu den Responderanalysen legt der pU im Dossier 2 Auswertungen der stetigen Daten zur Sehschärfe vor. In diesen Auswertungen wird die mittlere Veränderung der BCVA

nach 52 Wochen bzw. die mittlere Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 herangezogen (siehe Abschnitt 2.1).

Der pU legt keine Irrelevanzschwelle für einen Gruppenunterschied für die mit einer Sehtafel gemäß dem Standard der ETDRS gemessenen Sehschärfe vor. Wie im Methodenpapier des IQWiG beschrieben (siehe auch Abschnitt 2.1), wurde deshalb aus der Vielzahl von vorgelegten Analysen der Sehschärfe die Responderanalyse mit der empirisch erhobenen MID von 10 Buchstaben [7] für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Unabhängig von der Hierarchie für die Auswahl der Endpunkte würde die Auswertung der stetigen Daten eine Relevanzbewertung mithilfe des Hedges' g benötigen. Die untere Grenze des Konfidenzintervalls des Hedges' g liegt für beide Analysen unterhalb von 0,2 (Gruppenunterschied der Veränderung der BCVA nach 52 Wochen: Mittlerer Unterschied [95 %-KI] Aflibercept vs. Ranibizumab: 4,81 [2,52; 7,11], Hedges' g: 0,37 [0,12; 0,62]; Gruppenunterschied der mittleren Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52: Mittlerer Unterschied [95 %-KI] Aflibercept vs. Ranibizumab: 2,95 [1,16; 4,73], Hedges' g: 0,19 [-0,06; 0,44]). Ein irrelevanter Effekt kann deshalb für beide Analysen nicht ausgeschlossen werden.

Die Werte zum Hedges' g wurden vom IQWiG neu berechnet. Die Ergebnisse des pU aus dem Dossier zum Hedges' g waren zunächst nicht nachvollziehbar. Aus der Stellungnahme des pU wurde deutlich, dass der pU für die Berechnung des Hedges' g zunächst die studienspezifischen nicht-standardisierten Mittelwertsdifferenzen berechnet und mit diesen jeweils für die Vergleiche Aflibercept vs. Laserfotokoagulation sowie Ranibizumab vs. Laserfotokoagulation Meta-Analysen durchführt. In einem weiteren Schritt versucht der pU anhand der meta-analytischen Schätzer der Mittelwertdifferenzen einen indirekten Vergleich nach Bucher, in dem gleichzeitig durch Standardisierung versucht wird, das standardisierte Effektmaß Hedges' g zu schätzen. Hierbei benutzt der pU jedoch nur die Standardabweichungen der einzelnen Therapiearme von Aflibercept und Ranibizumab. Bei den Standardabweichungen der einzelnen Therapien, welche in die gepoolte Standardabweichung eingehen, handelt es sich um die gemeinsame Variabilität in den jeweiligen Therapie-Armen (Aflibercept in VISTA und VIVID bzw. Ranibizumab-Arm in RESTORE und REVEAL). Bei diesem Vorgehen wird weder die Stichprobengröße noch die Variabilität in den jeweiligen Kontroll-Armen berücksichtigt.

Die vom pU geschätzte gepoolte Standardabweichung stellt wegen der Nichtberücksichtigung der Variabilität in den Kontrollarmen eine Unterschätzung der tatsächlichen Variabilität dar. Darüber hinaus setzt sich die Varianz des Effektschätzers des adjustierten indirekten Vergleiches nach Bucher aus der Summe der Varianzen der meta-analytischen Therapievergleiche (Aflibercept vs. Laserfotokoagulation bzw. Ranibizumab vs. Laserfotokoagulation) zusammen. Da beim Vorgehen des pU die gepoolte Standardabweichung, statt wie von Bucher gefordert die Summe der Varianzen, in die

Schätzung des Effektes im indirekten Vergleich eingeht, und diese zudem die Variabilität in den Kontrollarmen nicht berücksichtigt, ergibt sich:

- 1) eine Verzerrung des Effektschätzers (die Effektschätzung wird fälschlich größer)
- 2) die Unsicherheit, gemessen anhand der Breite der resultierenden Konfidenzintervalle, wird unterschätzt.

Die Berechnung des Hedges'  $g$  durch den  $pU$  ist deshalb aus Sicht des IQWiG zur Bewertung der Relevanz des Effekts nicht geeignet.

Insgesamt belegen die Analysen der stetigen Daten keine relevanten Vorteile von Aflibercept im Vergleich zu Ranibizumab.

#### **2.4 Zusammenfassung**

Die im vorliegenden Addendum diskutierten Daten und Auswertungen ändern die Aussage der Dossierbewertung A14-32 nicht. Ein Zusatznutzen von Aflibercept im Vergleich zu Ranibizumab ist nicht belegt.

### 3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aflibercept: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-32 [online]. 11.12.2014 [Zugriff: 10.02.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 263). URL: [https://www.iqwig.de/download/A14-32\\_Aflibercept-neues-Anwendungsgebiet\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A14-32_Aflibercept-neues-Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
2. Bayer Vital. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 263: Aflibercept; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-32. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/139/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Schönemann HJ, Akl EA, Guyatt GH. Interpreting the results of patient reported outcome measures in clinical trials: the clinician's perspective. *Health Qual Life Outcomes* 2006; 4: 62.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.1. Köln: IQWiG; 2013. URL: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf).
5. Revicki D, Hays RD, Cella D, Sloan J. Recommended methods for determining responsiveness and minimally important differences for patient-reported outcomes. *J Clin Epidemiol* 2008; 61(2): 102-109.
6. Fayers P, Machin D. *Quality of life: the assessment, analysis and interpretation of patient-reported outcomes*. Chichester: Wiley; 2007.
7. Koch KR, Muether PS, Hermann MM, Hoerster R, Kirchhof B, Fauser S. Subjective perception versus objective outcome after intravitreal ranibizumab for exudative AMD. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012; 250(2): 201-209.
8. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.