

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoff Aflibercept
(Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Maku-
laödems)**

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-Sinn-Störungen. 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 Schwellenwertschnittpunkte. 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 Morbiditätsendpunkte, 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 Operationalisie-

rung 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 DRCR.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 Be-

handlung 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 DRCR.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 Unterschied 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 haben. 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 Inkonsistenten 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

Ausgangsvizus 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 zu meist 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 Re-

dundanz 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 Morbiditätspunkte 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 Beteili-

gung 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® 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® darf nur bei fovealer Beteiligung angewendet werden. Das kann ich so nicht sagen. Eylea® 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[®], 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[®] 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[®] 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 keinster 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 okularer 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 Afibercept, das sind entsprechend 50 µl. In der Glasflasche Eylea® 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® 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 Morbiditätsendpunkte. 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 kontinuierliche 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 vorgetragen 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