

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Aflibercept (nAWG)

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 28. Juli 2015
von 11.30 Uhr bis 12.03 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Appelrath
Herr Dr. Johnson
Herr Meinhardt
Herr Tilly

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

Herr Dr. Rose
Herr Wasmuth

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

Herr Dr. Jahn
Herr Maier

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG):**

Herr Prof. Dr. Bornfeld
Herr Prof. Dr. Feltgen

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

Frau Bungart
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11.30 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich begrüße die Teilnehmer der heutigen Anhörung, die gerade in den Raum hereingekommen sind, ganz herzlich. Einen Teil von Ihnen kenne ich, aber nicht alle kennen mich. Mein Name ist Vöcking. Ich vertrete Herrn Hecken, der gerade seinen verdienten Urlaub genießt. Herzlich willkommen!

Die zweite Anhörung im Rahmen der 130. Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel hat Aflibercept, Handelsname Eylea[®], zum Thema. Es geht um die Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenastverschlusses (VAV).

Zunächst ein paar Präliminarien. Es wird ein Wortprotokoll geführt. Es wird auch eine Tonaufnahme gefertigt, die aber nicht der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt wird, sondern der Erstellung des Protokolls dient. Meine Bitte wäre: Wenn Sie sich nachher im Verlauf der Anhörung zu Wort melden, dann bitte Ihren Namen und die vertretene Institution oder das Unternehmen nennen, damit Ihre Äußerung zugeordnet werden kann. Meine Bitte wäre auch, dass Sie, wenn Sie Stellung nehmen, nicht Ihre schriftlichen Stellungnahmen von A bis Z wiederholen, sondern sich auf das Wesentliche beschränken.

Bevor ich zu Anfang auf ein paar Punkte eingehe, würde ich gerne, auch für das Protokoll, zunächst einmal die Teilnehmerliste abarbeiten. Auch da bitte ich um Nachsicht, wenn ich nicht nach Rang gehe, sondern einfach so, wie es aufgeschrieben ist. Ich fange an mit Frau Appelrath, Herrn Dr. Johnson, Herrn Meinhardt und Herrn Tilly von Bayer Vital; Sie alle sind da. Herrn Professor Bornfeld und Herrn Professor Feltgen von der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft habe ich gesehen. Dann sind anwesend Herr Dr. Rose und Herr Wasmuth von Novartis. Von Pharm-Allergan sind Herr Dr. Jahn und Herr Maier da. Frau Bungart und Herr Dr. Werner sind ebenfalls da. Es fehlt niemand. Dann können wir einsteigen.

Der Anhörung zugrunde liegt eine IQWiG-Nutzenbewertung. Vom Fazit her kurz zusammengefasst: Zusatznutzen ist nicht belegt. Es wird darauf hingewiesen: keine relevanten Daten, indirekter Vergleich nicht vorgelegt etc. pp. Insbesondere dürfte es, glaube ich, in dieser Anhörung um zwei wesentliche Themen gehen: Zum einen wird man sich darüber unterhalten müssen, ob GRID-Laser überhaupt eine adäquate zVT ist, ja oder nein. Und dann geht es noch um das Thema Patienten/Zielpopulationen. Das sind zwei Hauptpunkte, die eine Rolle spielen.

Meine Bitte wäre, dass wir in der üblichen Weise vorgehen. Zunächst hat der pharmazeutische Unternehmer die Gelegenheit, sich noch einmal grundsätzlich zu positionieren, bevor es dann um Einzelheiten geht. Wer von Ihnen fängt an? – Herr Tilly, Sie haben das Wort.

Herr Tilly (Bayer Vital): Sehr geehrter Herr Vöcking, vielen Dank für Ihre Begrüßung und die einleitenden Worte! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir finden uns hier beim Gemeinsamen Bundesausschuss nun schon zum vierten Mal zu unserem Produkt Eylea[®] ein. Wir freuen uns, dass wir heute die Gelegenheit haben, mit Ihnen über eine weitere Indikation zu sprechen, nämlich, wie Herr Vöcking eben schon gesagt hat, über den retinalen Venenastverschluss. Bevor ich auf die Inhalte eingehe, möchte ich kurz meine mitgereisten Kollegen vorstellen, deren Namen gerade schon genannt wurden: Zu meiner Linken sitzt Frau Meike Appelrath, Gesundheitsökonomin bei Bayer Vital; sie war mit an der Erstellung des hier vorliegenden Nutzendossiers beteiligt. Daneben sitzt Herr Michael Meinhardt, Leiter der Abteilung Gesundheitsökonomie. Zu meiner Rechten sitzt Dr. Christian Johnson, Augenarzt in der medizinischen Abteilung von Bayer Vital. Mein Name ist Jan-Christoph Tilly, und ich

war verantwortlich für die Erstellung des Nutzendossiers in der Indikation, über die wir uns heute unterhalten.

Inhaltlich möchte ich in den nächsten Minuten zuerst kurz auf das Krankheitsbild eingehen, über das wir uns heute unterhalten, und dann auf drei uns sehr wichtige Punkte, die auch schon im Eingangstatement genannt wurden: den Zusatznutzen von Aflibercept in dieser Indikation, die Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und die Größe der GKV-Zielpopulation.

Doch kommen wir zuerst zum Krankheitsbild. Wie eingangs gesagt, sprechen wir heute über Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenastverschlusses. Ein Makulaödem infolge eines retinalen Venenastverschlusses ist eine Erkrankung der Netzhaut im Auge, wobei ein Ast einer Netzhautvene blockiert ist. Diese Blockade kann dann zu Blutungen und zu Flüssigkeitsaustritt aus dem betroffenen Gefäß führen. Wenn sich diese Flüssigkeit am Punkt des schärfsten Sehens, dem Makulazentrum, ansammelt und ein Ödem bildet, führt dies unweigerlich zu einer Verschlechterung der Sehfähigkeit. Betroffene Patienten berichten dann von einem zwar schmerzfreien, jedoch ständig schlechter werdenden Sehvermögen, von plötzlich auftretendem Verschwommensehen, von Metamorphopsien, dem Verbiegen gerader Linien, oder von Gesichtsfelddefekten. Wenn eine solche Flüssigkeitsansammlung über einen längeren Zeitraum am Punkt des schärfsten Sehens besteht, kann das zu irreversiblen Schäden führen, weshalb auch von Fachgesellschaften empfohlen wird, einen Venenastverschluss möglichst frühzeitig zu behandeln.

Wie sieht nun der Zusatznutzen von Aflibercept in dieser Indikation aus? In der Zulassungsstudie VIBRANT konnte für Aflibercept in dieser Indikation die Wirksamkeit und Sicherheit bei der Behandlung eines Venenastverschlusses deutlich nachgewiesen werden. Allerdings weicht das in der VIBRANT durchgeführte fixe, initial monatliche und dann zweimonatliche Behandlungsintervall von dem von der EMA im Rahmen der Zulassung festgelegten patientenindividuellen Behandlungsschema ab, und somit ist aus formalen Gründen ein Zusatznutzen in dieser Indikation für Aflibercept leider nicht belegbar.

Dies führt mich zum zweiten Aspekt, den wir mit Ihnen diskutieren möchten, der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Als zweckmäßige Vergleichstherapie von Aflibercept in dieser Indikation werden vom Gemeinsamen Bundesausschuss Ranibizumab und die GRID-Laserkoagulation angesehen. Bei Ranibizumab stimmen wir auch voll und ganz mit Ihnen überein; das ist für uns sehr nachvollziehbar. Der GRID-Laser kommt nach unserer Ansicht allerdings nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage, weil er zum einen nicht gleichwertig oder beliebig austauschbar mit Ranibizumab ist und mittlerweile auch nicht mehr Standardtherapie in dieser Indikation ist.

Zum ersten Punkt, warum der GRID-Laser nicht gleichwertig und beliebig austauschbar mit Ranibizumab ist. In der Niederschrift zum Beratungsgespräch zur Klärung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss sehr transparent und nachvollziehbar für uns dargestellt, wie Quellen identifiziert wurden und welche Quellen zur Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert wurden. Was für uns allerdings nicht nachvollziehbar ist, ist die Interpretation dieses Ergebnisses. Nach unserer Auffassung kann keine einzige der vom G-BA identifizierten Quellen den GRID-Laser klar als Standardtherapie in dieser Indikation bestätigen. In der Zusammenschau der vom G-BA vorgelegten Evidenz findet sich letztendlich nur ein Verweis auf eine einzige, über 30 Jahre alte Studie, die BVOS-Studie, die sich für den Einsatz des GRID-Lasers bei einem Venenastverschluss ausspricht, und somit zu einem Zeitpunkt, als die heute etablierten und sehr wirksamen medikamentösen Behandlungsmethoden noch gar nicht zugelassen waren. Genau aus diesem Grund bezeichnen auch aktuellere Reviews, die diese Studie mit in ihre Bewertung einschlie-

ßen, die Evidenz der klinischen Wirksamkeit des GRID-Lasers bei der Behandlung eines Venenastverschlusses als sehr gering.

Auch eine von uns durchgeführte Aktualisierung dieser Recherche konnte den GRID-Laser nicht als gleichwertig mit Ranibizumab qualifizieren. Tatsächlich bestätigt die aktuellste Evidenz des letzten halben Jahres aus Reviews und Metaanalysen die Einordnung des GRID-Lasers als Second-Line-Therapie beim Venenastverschluss. Besonders hervorheben möchten wir hier die Arbeit von Regnier et al., die dieses Jahr publiziert wurde und deren Ergebnisse wir auch in der schriftlichen Stellungnahme vorgelegt haben. Regnier et al. können in ihrer Publikation auch auf Head-to-Head-Vergleiche von Ranibizumab und der GRID-Laserkoagulation zurückgreifen und kommen zu dem Schluss, dass Ranibizumab der GRID-Laserkoagulation nachweislich überlegen ist.

Kommen wir zum zweiten Punkt, warum der GRID-Laser nicht mehr Standardtherapie in dieser Indikation ist. Die zuständigen Fachgesellschaften, die heute hier auch anwesend sind, haben sich 2010 und 2012 explizit zur Behandlung des Venenastverschlusses geäußert. Dabei bezeichneten sie schon damals Ranibizumab als Erstlinientherapie und den GRID-Laser nur als Second-Line-Therapie. Begründen tun sie diese Einschätzung auf Basis der nachweislichen Überlegenheit von Ranibizumab gegenüber der GRID-Laserkoagulation. Diese Überlegenheit wird durch die gerade eben kurz skizzierte Evidenz noch weiter untermauert. Zudem – das muss man sagen – geben solche Stellungnahmen ja nicht nur eine Art Empfehlung oder eine Orientierung bei der Behandlung eines Venenastverschlusses, sondern spiegeln auch den praktischen Einsatz des GRID-Lasers in der klinischen Praxis wider. Dieser Einsatz liegt nach den uns vorliegenden aktuellen Befragungen im niedrigen einstelligen Prozentbereich. Diese Tatsache zeigt, dass sich Ranibizumab oder die VEGF-Inhibitoren längst in der klinischen Praxis als Erstlinientherapie beim Venenastverschluss etabliert haben. Eine Behandlungsform wie der GRID-Laser, die bei weniger als 2 Prozent aller Patienten eingesetzt wird, kann nicht Standardtherapie sein.

Zu guter Letzt möchte ich noch auf die eben auch angesprochene GKV-Zielpopulation zu sprechen kommen. Wir haben in unserem Dossier unter Berücksichtigung verschiedener Unsicherheiten eine Spanne der GKV-Zielpopulation dargestellt, wobei die Untergrenze von der Inzidenz dieser Erkrankung gebildet wird und die Obergrenze von der Prävalenz dieser Erkrankung. Das IQWiG konnte unserer Argumentation, dass die Inzidenz die Untergrenze dieser Erkrankung darstellt, nicht folgen – das sei eine mögliche Unterschätzung der GKV-Zielpopulation – und sieht Unsicherheiten bei unserer Herleitung der Prävalenz, weil in den den Berechnungen zugrundeliegenden Arbeiten Daten zur Repräsentativität und zur Erhebungsmethode fehlen. Es ist zwar korrekt, dass die Inzidenz eine potenzielle Unterschätzung der GKV-Zielpopulation darstellt, aber genau aus diesem Grund wurde sie auch als untere Grenze der Spanne gewählt. Gleichsam – und so sagt es auch das IQWiG mehr oder weniger in seiner Bewertung – stellt die Prävalenz eine potenzielle Überschätzung der GKV-Zielpopulation dar, weil diese Prävalenz auf Basis von Patienten mit Venenastverschlüssen und Visusbeeinträchtigungen errechnet wurde. Ob diese Patienten auch unter einem Makulaödem litten, können wir aus der zugrundeliegenden Arbeit nicht mehr rekonstruieren. Insgesamt liegt nach unserer Ansicht die tatsächliche GKV-Zielpopulation in der Schwelle zwischen Unterschätzung und Überschätzung.

Mein Eingangsstatement zusammenfassend möchte ich sagen: Wir gehen weiterhin davon aus, dass die gerade eben diskutierte Spanne von rund 23.000 bis rund 59.500 Patienten eine adäquate Annäherung an die tatsächliche GKV-Zielpopulation darstellt. Weiterhin gehen wir davon aus, dass auf Basis aktuellster Reviews, Metaanalysen, HTA-Berichten und Stellungnahmen der Fachgesellschaften der GRID-Laser ganz klar als Second-Line-Therapie nach den VEGF-Inhibitoren positioniert ist und

demzufolge Ranibizumab als einzige Erstlinientherapie und somit zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kommt. – Ich bedanke mich und freue mich auf die anschließende Diskussion.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Tilly. – Ich würde gerne diese ersten beiden Punkte zusammen aufgreifen und von mir aus in die Fragerunde einsteigen. Deshalb möchte ich ganz bewusst sowohl bei Pharm-Allergan als auch bei den Klinikern, also bei der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, nachfragen zum Thema zVT GRID-Laser/Dexamethason – die Frage Dexamethason geht natürlich eher in Richtung Pharm-Allergan –: Wie sehen Sie das Thema zVT? – Herr Jahn, vielleicht wollen Sie aus Ihrer Sicht antworten? Danach gehe ich zu den Klinikern über.

Herr Dr. Jahn (Pharm-Allergan): Zu dem, was hier gesagt worden ist, haben wir ja auch eine Stellungnahme abgegeben, in der wir gesagt haben, dass man die Steroidpräparate nicht vernachlässigen sollte und so, wie hier die Äußerung war, in eine Second-Line-Position bringt; denn laut der Stellungnahme, zu der, denke ich, Professor Feltgen auch noch etwas sagen wird, sind ja die Steroidpräparate als Alternative zu sehen, sodass möglicherweise auch die Steroidpräparate hier in die Diskussion eingeführt werden sollten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, danke. – Jetzt würde ich mich Richtung DOG wenden. Wer von Ihnen will antworten, Herr Professor Feltgen oder Herr Professor Bornfeld?

Herr Prof. Dr. Feltgen (DOG): Ich sehe es genauso, dass bei der ganzen Diskussion die Steroide nicht vergessen werden dürfen. Ozurdex[®] ist ein zugelassenes Präparat und ist wirkungsvoll; das wissen wir aus Studien. In der auch in unserer Antwort berichteten Vergleichsstudie, der COMRADE-Studie, die leider nur als Abstract vorliegt, weil wir sie erst jetzt eingereicht haben, hat Ozurdex[®] gezeigt, dass es wirkungsvoll ist. Allerdings in der Anwendung, wie sie damals in der Zulassungsstudie gemacht wurde, ist es nicht so effektiv wie eine sehr engmaschige Lucentis[®]-Injektionstherapie. Das hatten wir so ein bisschen erwartet. Also wir können noch nicht sagen, was passieren würde, wenn wir Ozurdex[®] nach dem sogenannten Pro-re-nata-Regime, also bei Bedarf, geben würden, sowohl was die Wirkung als auch was die Nebenwirkungen angeht.

Aufgrund der vorliegenden Daten war damals wirklich gesagt worden, dass wir Ozurdex[®] als Second Line ansehen. Davon sind wir wieder ein bisschen abgewichen. Wir wissen also nicht, ob Ozurdex[®], wenn man es ganz engmaschig ansetzt, nicht genauso effektiv ist; das kann man also nicht mit Sicherheit sagen. Auf jeden Fall gehört es in die Diskussion.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Aber wenn ich Ihre schriftliche Stellungnahme richtig gelesen habe, sehen Sie Dexamethason auch eher in der Second Line. Oder relativieren Sie jetzt Ihre schriftliche Stellungnahme?

Herr Prof. Dr. Feltgen (DOG): Nein, nein, das ist schon richtig. In der COMRADE-Studie hat Ozurdex[®] schlechter abgeschnitten und ist deswegen im Augenblick noch Second Line.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, danke. – Herr Professor Bornfeld, wollten Sie ergänzen?

Herr Prof. Dr. Bornfeld (DOG): Ja, vielleicht noch ganz kurz. – Das Risikoprofil unterscheidet sich; es ist bei Dexamethason ein anderes als bei den Anti-VEGF-Medikamenten. Deshalb kommt es eher in die Second Line hinein.

Ein wesentlicher Punkt, den wir aber auch schon bei der Diskussion um das diabetische Makulaödem angesprochen haben, ist, dass die Behandlungsintervalle größer sind; das heißt, wir haben immer wieder Patienten, natürlich auch altersbedingt, die es nicht so hinbekommen können, alle vier Wochen zu erscheinen. Für diese Patientengruppe ist ein Medikament, was man nur alle drei Monate geben muss, dimensionsmäßig ein großer Vorteil, sodass dies ein Vorteil ist gegenüber dem Nachteil durch das Risikoprofil – mehr Katarakte, mehr Glaukome –, jedenfalls ein Vorteil, der für viele Patienten ganz wichtig ist.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Auch ich habe eine Frage an die Kliniker zum Stellenwert der GRID-Lasertherapie. Erstens. Der pharmazeutische Unternehmer hat gerade gesagt, dass sie in weniger als 2 Prozent der Fälle in dieser Indikation überhaupt angewendet wird. Können Sie das bestätigen?

Zweitens. Sie sagen ja selbst: trotz fovealer Beteiligung. Da war ich ein bisschen verunsichert; denn in der letzten Stellungnahme zu Aflibercept hatten Sie ja zum Schluss gesagt, wenn die Fovea beteiligt ist, würden Sie keinen Laser ansetzen. Ist das jetzt möglicherweise hier so, dass Sie, weil es eine andere Indikation ist, den Laser als ein Stellenwertpräparat ansehen, aber dem trotzdem eine Second-Line-Therapie zugestehen?

Herr Prof. Dr. Feltgen (DOG): Wir haben relativ gute Zahlen aus den USA, die besagen: Bei einem frischen Verschluss wenden unter 10 Prozent der Kollegen überhaupt einen GRID-Laser an. Bei einem Verschluss, der bereits mit Medikamenten vorbehandelt wurde, wenden ihn ungefähr 50 Prozent der Kollegen an. Mir scheint da eine kleine Unklarheit vorzuliegen, was das Lasern angeht. Also, wir unterscheiden den GRID-Laser und das zentrale Lasern der Makula – das machen wir nur dann, wenn die Fovea beteiligt ist – und das periphere Lasern gegen Ischämien, gegen Neovaskularisation, also als Prophylaxe gegen periphere Netzhautischämie. Das muss man eben unterscheiden. Wir wollen hier ausschließlich über das GRID-Lasern reden.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Weitere Fragen? – Ja, Professor Bornfeld.

Herr Prof. Dr. Bornfeld (DOG): Vielleicht noch ein kurzer Kommentar dazu. Um zu verstehen, warum man so zögernd ist, muss man sehen: Das Lasern ist ein destruktives Verfahren. Sie zerstören etwas, Sie hinterlassen eine Narbe – auch beim GRID-Laser ist das so –, was Sie mit der Injektionstherapie nicht tun. In unserer Stellungnahme haben wir ja ausgeführt, dass gerade dann, wenn auch Blutungen vorhanden sind, man Läsionen durch das Absorptionsverhaltens des Lasers in der Netzhaut selbst erzeugt. Das sind zwei Gründe, es mit gewisser Reserviertheit zu sehen und es damit in die zweite Linie zu bringen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Bickel.

Frau Bickel: Herr Professor Feltgen, habe ich Sie jetzt eben richtig verstanden, dass Sie gesagt haben, 50 Prozent der vorbehandelten Patienten bekommen einen GRID-Laser? Womit sind die denn vorbehandelt, mit VEGF-Inhibitoren?

Herr Prof. Dr. Feltgen (DOG): Genau.

Frau Bickel: Also Sie würden nach wie vor sagen, VEGF-Inhibitoren sind First Line, –

Herr Prof. Dr. Feltgen (DOG): Ja.

Frau Bickel: – man würde das den Patienten an erster Stelle zuteilwerden lassen?

Herr Prof. Dr. Feltgen (DOG): Ja.

Frau Bickel: Okay.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – Frau Urban.

Frau Dr. J. Urban: Ich hätte gerne noch einmal von den Klinikern gewusst: Unter welchen Voraussetzungen würden Sie bei einem Patienten denn nur einen Laser anwenden?

Herr Prof. Dr. Feltgen (DOG): Im klinischen Alltag findet das nicht statt. Wir beginnen immer mit Injektionsbehandlungen. Ich kann mich an keinen Fall in den letzten Jahren, seitdem wir die Injektionstherapie zur Verfügung haben, erinnern, bei dem wir ausschließlich mit dem Laser begonnen hätten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Grell.

Frau Dr. Grell: Es sind ja eine Reihe neuer Studien zum Laser erstellt worden. Aber was eine Studie angeht, die nur auf Laser gegen VEGF abstellt, da tue ich mich schwer. Meist sind es Kombinationsstudien. So war es auch bei den Zulassungsstudien von Ranibizumab. Auch die neue Studie von Tan ist ja eine Kombinationsstudie. Das entspricht auch Ihrer Praxis, wie Sie sie gerade dargestellt haben. Sie beginnen früh mit VEGF. Bei einem Teil der Patienten lasert man im späteren Verlauf noch.

Trotzdem kann ich den Effekt von ausschließlich VEGF-Hemmern gegenüber ausschließlichem Lasern aus keiner Studie wirklich herauslesen. Gibt es eine solche Studie?

Herr Prof. Dr. Feltgen (DOG): Es gibt viele kleinere Studien, die das belegen. Wir hatten auch solche Studien publiziert, beispielsweise die RABAMES-Studie. Von der Tübinger Arbeitsgruppe gibt es Studien, die auch ein Cross-over-Design haben. Alle diese Studien sind keine Phase-III-Studien und halten diesen Kriterien nicht stand. Aber sie belegen eindeutig, dass gerade in den ersten Monaten die VEGF-Inhibitoren dem Lasern eindeutig überlegen sind, und zwar dramatisch überlegen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Eine Nachfrage von Frau Grell.

Frau Dr. Grell: Das ist ein Problem, das ich mir auch angeschaut habe. Wenn ich es richtig verstehe, sieht diese alte Studie und das danach gehende Protokoll, das anscheinend, wenn man die Britische Ophthalmologische Gesellschaft betrachtet, bis heute gilt, gar nicht vor, das man frühzeitig therapiert, sondern dass man, wenn ich es richtig verstanden habe, erst nach drei Monaten beginnt. Die Frage ist natürlich gerade bei VEGF, ob man so lange wartet. Das würden wir alle heute nicht mehr so machen. Was das angeht, bin ich völlig bei Ihnen. Aber die Studien, in denen früh behandelt wird, sind doch eigentlich ein Verstoß gegen das Laserprotokoll, das sich weltweit durchgesetzt hat. Oder verstehe ich das falsch?

Herr Prof. Dr. Bornfeld (DOG): Das liegt an dem, was ich gerade anzudeuten versucht habe. Wenn man sofort lasert, lasert man in eine ödematöse und unterblutete Netzhaut. Das darf man nicht. Laser ist per se destruktiv, aber wenn man in eine solche Netzhaut hineinlasert, ist das noch destruktiver. Das heißt, als man nur den Laser hatte – in den alten Studien –, hatte man keine andere Chance, als zu warten, bis das Ödem im Laufe des natürlichen Verlaufs etwas abgeklungen und die Blutung zu-

rückgegangen war, sodass man mit möglichst wenig Destruktionen gelasert hat. Aber eine Destruktion kann man nicht vermeiden. Das erklärt den unterschiedlichen Verlauf.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das klingt jedenfalls plausibel. – Herr Johnson, Sie hatten sich eben gemeldet. Ich nehme an, Sie wollen das ergänzen oder erläutern. Sie haben das Wort.

Herr Dr. Johnson (Bayer Vital): Ich wollte die Aussage von Herrn Professor Feltgen noch um die BRIGHTER-Studie ergänzen. Das ist eine dreiarmlige randomisierte Studie, in der die Ranibizumab-Monotherapie mit der Laser-Monotherapie sowie mit der Laser-/Ranibizumab-Kombinationstherapie verglichen wurde. Diese relativ neue Studie ist erstmalig im Herbst des vergangenen Jahres im Rahmen der Jahrestagung der Amerikanischen Ophthalmologischen Gesellschaft vorgestellt worden. Dessen Ergebnisse wurden zwar noch nicht einzeln veröffentlicht, aber in der Übersichtsarbeit von Regnier et al. wiedergegeben. Hierbei handelt es sich um eine große Studie mit über 450 Patienten, die in drei Armen untersucht worden sind. Sie ist damit auch größer als die BVOS-Studie.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank für die Ergänzung. – Ich schaue in den Raum: Gibt es Fragen? – Frau Bickel.

Frau Bickel: Sie haben ja eine Studie gegen den GRID-Laser durchgeführt. Ich habe die Frage, warum Sie damals diese Studie gegen den GRID-Laser durchgeführt haben. Liegt das an der Zeit, also daran, dass Ranibizumab damals noch nicht auf dem Markt war? Aber Bevacizumab war ja schon auf dem Markt, auch wenn es nicht zugelassen war. Ist es also einfach der Zeit geschuldet, dass man diese Studie so durchgeführt hat?

Herr Dr. Johnson (Bayer Vital): Das ist schon richtig. Es hat primär historische Gründe. Zu dem Zeitpunkt, zu dem die VIBRANT-Studie geplant wurde, gab es kein zugelassenes Anti-VEGF-Präparat für die Behandlung des Makulaödems nach Venenastverschluss. Auch während des Studienverlaufs war das Medikament Ranibizumab nicht in allen Ländern zugelassen, Bevacizumab sowieso nicht. Das heißt, es hat rein historische Gründe. In den vergangenen fünf Jahren hat sich der Stand der medizinischen Wissenschaft nun einmal deutlich geändert.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Jetzt haben sich Frau Dr. Wieseler und dann Frau Dr. Grell gemeldet. Frau Dr. Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Auch uns hat gewundert, warum Sie diese Studie gegen die GRID-Lasertherapie durchgeführt haben. Sie hat im April 2012 begonnen. Nach unserer Kenntnis ist Ranibizumab in den USA, wo Ihre Studie auch gelaufen ist, seit 2010 zugelassen.

Herr Dr. Johnson (Bayer Vital): Zum Zeitpunkt der Studienplanung war Ranibizumab, wie gesagt, nicht zugelassen. Diese Studie ist auch nicht allein in den USA durchgeführt worden, sondern auch in Kanada und in Japan. In Japan ist Ranibizumab zur Behandlung eines Makulaödems nach Venenastverschluss zum Beispiel erst in diesem Frühjahr zugelassen worden.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das nehme ich jetzt einmal so zur Kenntnis. – Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Wenn das ein sinnvoller Vergleich ist, hätte man sich überlegen können, die Studie dort durchzuführen, wo es zugelassen ist. Wie gesagt, die Zulassung war 2010 und der Studien-

start 2012. Ich denke, da hätte man in der Planung genug Zeit gehabt, um eine Studie aufzusetzen, die diesen Vergleich erlaubt.

Es ist natürlich richtig, wenn Sie in ein Land gehen, in dem das nicht zugelassen ist, wird es schwierig. Aber gegebenenfalls hätte man das auf die USA beschränken können. Sie haben zweimal 90 Patienten eingeschlossen. Die hätte es sicherlich auch in den USA gegeben.

Herr Dr. Johnson (Bayer Vital): Der Zeitpunkt der Studienplanung liegt, wie gesagt, vor der Zulassung. Auch kann man ein gutes neues Verfahren kurz nach der Zulassung noch nicht unbedingt als Goldstandard bewerten. Das hat sich erst in den vergangenen Jahren ergeben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke für die Antwort. – Frau Dr. Grell.

Frau Dr. Grell: Ich finde es auch nicht überzeugend, was Sie sagen. Die BRAVO-Studie ist mit den Ergebnissen bei Clinical Trials zuletzt im April 2011 verifiziert. Das liegt deutlich vor dem Start Ihrer Studie. Die Ergebnisse waren auch bereits früher publiziert. Sicherlich zeigt die BRAVO-Studie nicht so überzeugende Ergebnisse wie bei der AMD, das ist ja richtig. Aber trotzdem war das ja absehbar.

Herr Dr. Johnson (Bayer Vital): Die Studienplanung geht der Veröffentlichung von Studienergebnissen natürlich trotzdem weit voraus. Wir reden hier nicht nur von einem Vorlauf von Wochen oder Monaten, sondern von Jahren. Auch wenn es eine Studie gibt, die zu einer Zulassung geführt hat und gute oder sogar sehr gute Ergebnisse gezeigt hat, bedeutet das natürlich nicht, dass diese Therapie dann automatisch der Goldstandard wird. Dazu sind noch Jahre der klinischen Anwendung notwendig.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Meine Anregung wäre, das jetzt so stehen zu lassen und es erst einmal so als unternehmerische Entscheidung anzunehmen. – Gibt es weitere Fragen, Kommentare oder Bemerkungen? – Herr Gehrig.

Herr Dr. Gehrig: Meine Frage richtet sich an die beiden Experten von der DOG und bezieht sich auf das Anwendungsschema der VEGF-Inhibitoren. In der Fachinformation von Aflibercept ist vorgesehen, die Injektion nach einer Initialdosis in monatlichem Abstand zu wiederholen. Wenn nach drei Injektionen festgestellt wird, dass keinerlei Effekt zu erzielen ist, wenn also kein Ansprechen auf die Therapie festgestellt wird, wird empfohlen, die Therapie nicht weiterzuführen. Meine Frage ist: Wie häufig sehen Sie die Situation, dass nach drei Injektionen die Behandlung mit VEGF-Hemmern abgebrochen wird?

Herr Prof. Dr. Feltgen (DOG): Eine ganz wichtige Frage, die uns im Augenblick wissenschaftlich beschäftigt, ist die Frage der Switcher. Wir sehen das extrem selten. Ich habe keine Zahlen dazu, aber geschätzt liegt es bei unter 5 Prozent, dass Patienten nicht auf die Medikamente ansprechen. Denn der Venenverschluss ist die Erkrankung, die mit am besten auf alle intravitrealen Injektionen anspricht.

Wenn wir sehen, dass es nicht anspricht, wird nicht gesagt: „Mit der Behandlung ist es jetzt vorbei; da kann man nichts mehr machen“, sondern man versucht natürlich, die anderen zur Verfügung stehenden Methoden abzuarbeiten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Gehrig, reicht die Antwort aus? – Ich sehe ein Nicken. Danke für die Antwort. Ich schaue noch einmal in den Raum: Gibt es weitere Fragen? – Ich sehe, das

ist nicht der Fall. Wir haben bis auf das Thema Populationen alle Fragen und Themen, die ich anfangs skizziert habe, abgearbeitet.

Ich lasse jetzt das übliche Verfahren zur Anwendung kommen: Wir geben dem pharmazeutischen Unternehmer wie immer die Möglichkeit zu einer Schlussbemerkung, einem Resümee aus seiner Sicht. Sie haben, wenn Sie wollen, das letzte Wort, jedenfalls für diese Anhörung.

Herr Tilly (Bayer Vital): Zusammenfassend können wir, wie ich denke, sehen, dass das, was wir im Eingangsstatement gesagt haben, auch von den Fachgesellschaften weiter bestätigt wurde, dass nämlich die VEGF-Inhibitoren ganz klar als First-Line-Therapie zu sehen sind und dann in der Second-Line-Therapie entschieden werden muss, ob gegebenenfalls noch Dexamethason oder irgendeine andere therapeutische Option zur Verfügung steht.

Die GKV-Zielpopulation haben wir jetzt nicht noch einmal besprochen. Wir sind weiterhin der Meinung, dass es eine adäquate Annäherung an die GKV-Zielpopulation ist. Aber die Entscheidung, was Sie als adäquat annehmen, liegt natürlich bei Ihnen. – Damit schließe ich.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. Ich will nicht das letzte Wort nehmen, aber ich habe ja das Wort „Populationen“ zu Anfang erwähnt. Es hat keine weiteren Nachfragen dazu gegeben. Man wird darüber beraten und, denke ich, eine Lösung finden. Vielleicht geht es ja genau in Ihre Richtung.

Ich bedanke mich bei allen Teilnehmern für die Beiträge. Ganz herzlichen Dank! Ich wünsche Ihnen einen guten und insbesondere einen sicheren Heimweg. Bleiben Sie gesund!

Ich schließe damit ganz formell diese Anhörung.

Schluss der Anhörung: 12.03 Uhr