

Mündliche Anhörung



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

hier: Wirkstoff Aflibercept

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 23. April 2013
von 11.55 Uhr bis 13.30 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Lipinski
Herr Dr. Bussfeld
Herr Dr. Hasanbasic
Herr Dr. Zeitz

Angemeldete Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Mühlbauer
Herr Dr. Paulides

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

Herr Dr. Wasmuth
Herr Dr. Rose

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

Herr Dr. Frick
Herr Dr. Dintsios

Beginn der Anhörung: 11.55 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen! Wir können die Sitzung fortführen. Ich rufe TOP 5.1.2, Mündliche Anhörung im Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V auf. Es geht konkret um das Produkt mit dem Handelsnamen Eylea. Zugrunde liegt dem heutigen mündlichen Anhörungsverfahren und dem vorgeschalteten schriftlichen Stellungnahmeverfahren eine Nutzenbewertung des IQWiG vom 13. März 2013, in der das IQWiG aus seiner Sicht, anerkennend den Umstand, dass die endgültige Nutzenbewertung selbstverständlich vom G-BA vorgenommen wird, keinen Beleg für einen Zusatznutzen zu erkennen vermochte.

Im Stellungnahmeverfahren haben innerhalb der gesetzlichen Frist zum einen die Bayer Vital GmbH, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, der Deutsche Blinden- und Sehbehindertenverband, Novartis Pharma und die Universitätsaugenklinik Tübingen sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller Stellungnahmen abgegeben. Ich begrüße zu der heutigen Anhörung Herrn Lipinski, Herrn Dr. Bussfeld, Herrn Dr. Hasanbasic und Herrn Dr. Zeitz von Bayer Vital, Herrn Professor Dr. Mühlbauer und Herrn Dr. Paulides von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Herrn Dr. Wasmuth und Herrn Dr. Rose von der Novartis Pharma GmbH und Herrn Dr. Dintsios und Herrn Dr. Frick vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller. Ich hoffe, ich habe alle aufgeführt, die anwesend sind.

Zum Ablauf. Für diejenigen, die es öfter mitmachen, ist es eine lästige Pflicht, aber gleichwohl wichtig. Wir führen Wortprotokoll. Vor diesem Hintergrund bitte ich jeden der Teilnehmer, der sich zu Wort meldet, vor seinem Wortbeitrag seinen Namen und die Institution oder Firma zu nennen, für die er spricht. Wir sollten die heutige Anhörung auf die wesentlichen Punkte, die sich im schriftlichen Stellungnahmeverfahren herauskristallisiert haben, beschränken. Also bitte jetzt nicht die kompletten Stellungnahmen vorlesen; wir haben sie gelesen. Das würde zur allseitigen Ermüdung beitragen. Ob es am Ende die Freude mehreren würde, ist eine andere Frage. Dann werden wir die Dinge entsprechend diskutieren.

Meine Bitte wäre – ich gehe davon aus, dass Bayer Vital beginnen wird; ich sehe schon, Herr Lipinski nickt –, dass Sie mit einem kurzen einleitenden Statement, in dem Sie auch auf die vielleicht kritischen Punkte eingehen, beginnen. Dann würden wir die Punkte entsprechend einzeln abarbeiten. Bitte schön, Herr Lipinski, Sie haben das Wort.

Herr Lipinski (Bayer Vital): Vielen Dank, Herr Vorsitzender, für die Begrüßung und auch für die Einleitung. Sehr verehrte Damen und Herren! Vielen Dank, dass Sie uns die Gelegenheit geben, über unser Produkt, die Studienlage und auch den therapeutischen Bedarf in der AMD zu sprechen. Ich war zuständig für die Erstellung des Nutzendossiers und für die Stellungnahme. Auf meiner rechten Seite sitzt Herr Hasanbasic, er ist Augenarzt und war für die medizinischen Inhalte im Dossier und insbesondere auch die Darstellung der Studiensituation zuständig. Auf meiner linken Seite sitzt Herr Bussfeld. Er leitet im Bereich Medizin die Abteilung Neurologie und Ophthalmologie. Daneben sitzt Herr Zeitz, ein Kollege aus der internationalen Abteilung. Er ist zuständig für das internationale Entwicklungsprogramm und auch für die Gespräche mit den Zulassungsbehörden zuständig gewesen.

In den folgenden etwa 10 Minuten möchte ich Ihnen aus der Vielzahl von Themen, die wir in der Stellungnahme und im Dossier dargestellt haben, gerne drei Bereiche vorstellen, nämlich

erstens, wie wichtig eine Stabilisierung der Sehfähigkeit für die Patienten mit feuchter Makuladegeneration ist, dass zweitens die zweckmäßige Vergleichstherapie, so wie sie in Deutschland zugelassen ist, dieses therapeutische Ziel der Visusstabilität nicht erreicht und dass drittens Aflibercept für Patienten mit AMD eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des Krankheitsverlaufes bringt.

In Deutschland sind nach unseren Berechnungen über 300.000 Menschen von der hier relevanten feuchten Form der Makuladegeneration betroffen. Diese Zahl wird weiter ansteigen, weil es sich um eine Erkrankung der älteren Menschen handelt. Ich möchte Ihnen zuerst darstellen, warum eine Stabilisierung der Sehfähigkeit für diese Menschen so extrem wichtig ist. Die AMD hat nämlich für jeden einzelnen Betroffenen einschneidende Konsequenzen. Sehverlust bedeutet für sie eine kaum vorstellbare Einschränkung in der Gestaltung des Alltags und damit eine zunehmende Abhängigkeit von Angehörigen oder anderen Personen. Das Problem ist, dass ältere Menschen ohnehin schon häufig unter anderen chronischen Erkrankungen leiden und dass für sie jede Beeinträchtigung ihrer Sinnesorgane deswegen doppelt relevant ist. In den Gesprächen beschreiben Patienten ihre Situation häufig mit den Worten: „Zu erblinden, wäre das Schlimmste“, oder: „Ich traue mich schon lange nicht mehr, Freundinnen nach Hause einzuladen, weil ich da nicht zurechtkomme“, oder: „Ich mag es nicht, auf Hilfe angewiesen zu sein“. Die AMD wird von den Betroffenen ähnlich belastend empfunden, wie an Aids oder an Krebs erkrankt zu sein. Die Patienten sind häufiger depressiv, und sie stürzen öfter als gleichaltrige Gesunde. Deshalb ist es so wichtig, dass sie einen stabilen Visus behalten und auch darauf vertrauen können.

Das Erfreuliche ist, dass es wirksame Behandlungsmöglichkeiten gibt. Im Jahr 2006 wurden die Ergebnisse der Zulassungsstudien von Ranibizumab veröffentlicht, die zeigten, dass der Verlust der Sehfähigkeit nicht nur aufgehalten oder verlangsamt werden kann, sondern die Sehfähigkeit sogar wieder verbessert werden kann. Leider ist Ranibizumab aber mit dem in diesen Studien untersuchten Anwendungsschema in der EU nicht zugelassen worden. Grund dafür ist, dass nicht nur die Wirksamkeit berücksichtigt wurde, sondern auch das Risiko, das mit jeder Injektion ins Auge verbunden ist. So werden von der EMA für das jetzt zugelassene Anwendungsschema von Ranibizumab statt der 12 Injektionen durchschnittlich nur noch 8,4 Injektionen erwartet.

Damit komme ich zu meinem zweiten Punkt, nämlich warum die zweckmäßige Vergleichstherapie, so wie sie in Deutschland zugelassen ist, das therapeutische Ziel der Visusstabilität nicht erreicht. Wir sind für dieses Nutzenbewertungsverfahren aufgefordert worden, Aflibercept und Ranibizumab auf Basis der zugelassenen Anwendungsschemata zu vergleichen und nicht auf Basis von Ergebnissen in irgendwelchen anderen Schemata. Wenn wir also über Ranibizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie sprechen, dann nicht über die gute Wirksamkeit, die mit einer monatlichen Anwendung zu erwarten ist. Auch wenn international Einigkeit besteht, dass diese Anwendung die besten Ergebnisse für Ranibizumab zeigt, entspricht dies, wie gesagt, nicht der Zulassung in Deutschland. Wenn wir in Deutschland über die Wirksamkeit einer bedarfsorientierten Anwendung von Ranibizumab sprechen, dann wird schnell unterstellt, dass die Wiederbehandlung auf Basis von funktionellen und morphologischen Kriterien erfolgt, dass also sowohl auf der Basis des Visusverlaufes als auch auf den Ergebnissen des OCTs entschieden wird, wie beispielsweise in der CATT-Studie. Die Wiederbehandlung auf Basis von OCT-Verläufen ist aber ein Off-Label-Einsatz von Ranibizumab, weil die in Europa zugelassene Anwendung alleine auf der Kontrolle und dem Verlauf des Visus basiert.

Eine ähnliche Entwicklung habe ich ja selber bei einer anderen chronischen Erkrankung erlebt. Als ich vor 20 Jahren als Arzt in der Neurologie Patienten mit Multipler Sklerose betreut habe, hatte Bayer bzw. damals Schering gerade seine Zulassung für Betaferon erhalten. Bis dahin konnten wir unsere Patienten immer nur dann behandeln, wenn sie gerade einen Schub erlitten hatten. Wir hatten keine Chance, diese einschneidenden Krankheitssymptome zu verhindern. Wir haben der Krankheit quasi immer hinterhertherapiert. Mit den Interferonen standen uns erstmals Medikamente zur Verfügung, die diese Schübe verhindern konnten. So ähnlich ist es bis heute mit dem Anwendungsschema von Ranibizumab. Patienten dürfen, wenn sie zulassungsgemäß behandelt werden, Ranibizumab immer nur dann bekommen, wenn sie bereits wieder einen Visusverlust erlitten haben. Also erst dann, wenn sich die Symptome ihrer Erkrankung so eindeutig gezeigt haben, dass es bei den Patienten erneut zu Einschränkungen gekommen ist, dürfen sie behandelt werden. Das ist das Unbefriedigende an dem zugelassenen Anwendungsschema von Ranibizumab. Der ständige Visusverlust ist Teil des Behandlungsschemas und der Treppeneffekt nach unten damit nicht aufzuhalten.

Die AMD ist wie die MS eine chronische Erkrankung, und es wäre unehrlich, wenn man einem Patienten hier Hoffnung machen würde, dass er nach einigen Spritzen geheilt wäre. Ärzte und Patientenvertreter sind sich heute einig, dass es ganz wichtig ist, dass dem Patienten erklärt wird, dass die Erkrankung fortlaufend kontrolliert und immer wieder behandelt werden muss. MS und AMD haben ein Weiteres gemeinsam. Wie die Kernspintomographie in der MS wird in der AMD neben klinischen Kriterien eine technische Untersuchung zur Diagnosesicherung und Verlaufsbeobachtung eingesetzt, die optische Kohärenztomographie. Unter dem Prinzip „Morphologie vor Funktion“ kann mit dieser einfachen Untersuchung früher als alleine auf der Basis einer Visusuntersuchung erkannt werden, wann Injektionen wieder erforderlich sind.

Um das offensichtliche Defizit der Zulassung auszugleichen, haben die Augenärzte im Sinne der Patienten dieses Behandlungsprinzip in der Versorgung etabliert. Zwar ist das OCT inzwischen Standard in allen klinischen Studien, in Deutschland jedoch eine individuelle Gesundheitsleistung, das heißt, sie muss von den Patienten bisher grundsätzlich selber bezahlt werden. Das bedeutet, dass nur diejenigen, die sich diese Untersuchung leisten können oder in Krankenkassen versichert sind, die Selektivverträge abgeschlossen haben, frühzeitig, also bevor der Visus abgefallen ist, behandelt werden. Trotzdem – ich möchte das wiederholen –: Das OCT ist zwar sinnvoll, aber für Ranibizumab in der Zulassung nicht vorgesehen und damit gerade nicht die zweckmäßige Anwendung von Ranibizumab, mit der wir heute Aflibercept vergleichen.

Wir stehen in diesem Bewertungsverfahren allerdings vor dem Problem, dass das zugelassene Anwendungsschema von Ranibizumab bisher in keiner klinischen Studie untersucht worden ist. Bitte stellen Sie sich dazu einmal vor, dass Ranibizumab als neuer Wirkstoff gegen Aflibercept als zweckmäßige Vergleichstherapie verglichen werden würde. Dann würde im Ergebnis nachvollziehbar herauskommen, dass Ranibizumab mangels einer das zugelassene Anwendungsschema untersuchenden Studie keinen Beleg für einen Zusatznutzen hätte. In der hier vorliegenden umgekehrten Situation, also dem Vergleich von Aflibercept gegen Ranibizumab, würde hingegen Novartis mit Ranibizumab dafür belohnt werden, dass für das zugelassene Anwendungsschema von Ranibizumab keine Studie vorliegt, mit der wir unser Aflibercept vergleichen können. Das IQWiG hat deshalb zu Recht festgestellt, dass wir die bestmögliche Evidenz nicht vorgelegt haben und deswegen ein Zusatznutzen nicht belegt ist. Im Beratungsgespräch haben Sie uns allerdings deutlich gemacht, dass der G-BA auf Basis

der bestverfügbaren Evidenz bewerten wird. Wir gehen deshalb davon aus, dass Sie auch die eindeutigen Ergebnisse im Zulassungsgutachten der EMA in der Bewertung berücksichtigen werden.

Damit komme ich zu meinem dritten Punkt, dass nämlich Aflibercept für die Patienten einen erkennbaren Zusatznutzen bietet. Patienten müssen bei einer Behandlung mit Aflibercept keinen spürbaren Visusverlust erleiden, noch müssen sie Angst haben, den richtigen Zeitpunkt für die Behandlung zu verpassen. Was konkret unterscheidet Aflibercept? Die Zulassung von Aflibercept basiert auf dem größten dazu in der Augenheilkunde durchgeführten Studienprogramm und spiegelt das in diesen Studien untersuchte Anwendungsschema wider. Das heißt, Patienten, die nach diesem zugelassenen Anwendungsschema behandelt werden, werden auch die in den Studien gezeigten Gewinne und Stabilisierungen ihrer Sehfähigkeit erreichen. Aflibercept hat in diesen Studien nachgewiesen, dass es, wenn es nur alle zwei Monate gegeben wird, genauso wirksam ist wie Ranibizumab in der monatlichen Anwendung, und trotz des verlängerten Anwendungsintervalls kann die Sehfähigkeit dauerhaft auf einem stabilen Niveau gehalten werden.

Im ersten Jahr der Behandlung mit Aflibercept sind weniger Injektionen und weniger Arztbesuche erforderlich, und basierend auf dem funktionellen und dem morphologischen Verlauf kann danach entschieden werden, die Zahl der Injektionen noch weiter zu reduzieren, ohne dass die bis dahin gewonnene Visusstabilität beeinflusst wird. Schließlich ist Aflibercept auch nicht einfach nur ein weiterer VEGF-Hemmer, den man alternativ zu Ranibizumab einsetzen kann. Aflibercept unterscheidet sich aufgrund seiner speziellen Molekülstruktur, zum Beispiel durch seine höhere Bindungsaffinität, und sein erweitertes Wirkungsspektrum. Das erklärt möglicherweise, warum Aflibercept in den USA auch bei den Patienten eine gute Wirksamkeit gezeigt hat, die von anderen VEGF-Hemmern wegen suboptimaler Verläufe umgestellt worden sind.

Zusammenfassend sind wir also der Meinung, dass Aflibercept in Deutschland die einzige Substanz ist, für die belegt ist, dass mit dem zugelassenen Anwendungsschema das therapeutische Ziel der dauerhaften Visusstabilität nach vorherigem Visusgewinn erreicht werden kann, dass Aflibercept dieses Ziel mit weniger Injektionen und mit weniger Arztbesuchen erreicht und dass Aflibercept damit Patienten und ihre Angehörigen entlastet und auch für die Ärzte den Behandlungsaufwand reduziert. Insofern sind wir überzeugt, dass Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einen Zusatznutzen bietet. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Lipinski. – Ich frage: Gibt es unmittelbar dazu Fragen, oder sollen wir zunächst einmal durchmachen? Auch Novartis hatte eine Stellungnahme abgegeben, die einen etwas anderen Tenor hatte. Vielleicht möchten Sie ergänzend oder korrigierend oder wie auch immer Ihre Auffassung hier darstellen, damit wir eben beide Sichtweisen auf dem Tisch haben. Ich würde vorschlagen, dass wir dann auch die AkdÄ zu Wort kommen lassen, und dann würden wir in die allgemeine Diskussion eintreten. Wer möchte von Ihnen?

Herr Dr. Wasmuth (Novartis Pharma): Ich denke, wir ergänzen uns beide. Ähnlich wie schon in unserer schriftlichen Stellungnahme möchte ich darauf hinweisen, dass von Herrn Lipinski von Bayer hier keinerlei Evidenz vorgebracht wurde, sondern es wurde eine Reihe von Mutmaßungen zum Thema der Wirksamkeit dargestellt. Allerdings ist für mich nicht erkennbar, wo die Evidenz dafür da ist. In der Stellungnahme wurden Mutmaßungen über

Wirkmechanismen angestellt, bzw. in dem Dossier wurden Mutmaßungen über die Sicherheit dargestellt. Ranibizumab ist nun einmal ein Präparat, das schon sehr lange im Markt ist, und zum Thema Sicherheit wurden dann natürlich entsprechende Erfahrungen gesammelt. Das ist ein Punkt, den wir klar so nicht sehen.

Herr Dr. Rose (Novartis Pharma): Ich würde gern kurz auf die Zulassung eingehen. Die Zulassung für Lucentis beruht, wie der Kollege Lipinski dargestellt hat, auf einer Veränderung des Visus, die Wiederbehandlung beruht auf einer Veränderung des Visus. Die Daten, die dazu herangezogen worden sind, sind aber reale Patientendaten, von der EMA entsprechend ausgewertet, und dann wurde dieses Wiederbehandlungsschema in einem Modellsystem dann auch so in die Fachinformation gebracht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Ich möchte jetzt darauf verzichten, die vfa ausdrücklich zu fragen, wie sie sich jetzt hier positioniert, weil man Problemlagen vermeiden sollte, wenn sie vermeidbar sind; denn ein Stück weit von dem, was gerade gesagt wurde, steht natürlich im krassen Widerspruch zu dem, was Sie in Ihrer Stellungnahme geschrieben haben, in der Sie gesagt haben, die Anforderungen an die Evidenz durch Zulassungsstudien sei nicht erfüllbar, Methodik zu formal und Gott weiß was. Aber, wie gesagt, darauf verzichten wir. – Herr Mühlbauer, vielleicht ein paar Takte aus der Sicht der AkdÄ.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ich werde mich angesichts der fortgeschrittenen Zeit ganz kurzfassen und möchte Herrn Lipinski doch mit ein paar Ergänzungen erwidern. Ich würde ihn gerne auf einen der nächsten internationalen Kongresse der Ophthalmologie einladen, wo ich aufgrund meiner Nebenrolle als ein Studienleiter in dieser Indikation auch als Pharmakologe regelmäßig bin. Es ist keineswegs so, dass die monatliche Verabreichung in der internationalen Ophthalmologie als gesetzt gilt, als die beste Therapie, sondern diese Vorgehensweise, die das klinische Vorgehen wie auch in der Zulassung von Lucentis abbildet, ist in mehreren klinischen kontrollierten Studien ebenfalls bestätigt worden, also selbstverständlich in der CATT-Studie, in der MANTA-Studie, in der IVAN-Studie. Da ist herausgekommen, dass diese bedarfsgesteuerte Verabreichungsfrequenz tatsächlich die genau gleichen Ergebnisse bietet.

Es ist natürlich nicht so – dem muss man scharf widersprechen –, dass die Augenärzte bis zum Visusverlust des Patienten warten, sondern sie kontrollieren das mit dem schon erwähnten OCT. Der OCT-Befund geht in der Regel der Visusverschlechterung voraus. Das heißt, auf jeden Fall muss man klar sagen, dass diese Anfangstherapie mit drei fixen Serien in monatlichem Abstand und dann je nach Bedarf – da kann man jetzt diskutieren, ob es einer monatlichen oder einer zweimonatlichen Kontrolle bedarf – tatsächlich guter Therapiestandard ist, der Zulassung entspricht, durch Originaldaten aus den Zulassungsstudien von Lucentis gestützt ist und jetzt zusätzlich durch weitere unabhängige Trials verifiziert wird, in denen natürlich nicht Aflibercept gegen Lucentis, sondern Lucentis gegen Avastin, also Bevacizumab, getestet wurde. Deshalb wissen wir, dass das eine sehr gute Therapie ist.

Zu den Selektivverträgen würde ich Herrn Lipinski fragen, mir doch bitte eine Kasse zu nennen, die keinen Selektivvertrag mit ihren Versicherten abgeschlossen hat. Die großen Krankenkassen in Deutschland haben das alle, meines Wissens in allen Bundesländern und allen Unterkrankenkassen. Dementsprechend, denke ich, muss man klar sagen: So wie im Moment Lucentis oder Avastin zum Einsatz kommen, ist das sehr wohl durch Daten gestützt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Mühlbauer. – Herr Lipinski, bitte.

Herr Lipinski (Bayer Vital): Ich glaube, wir sind an vielen Stellen relativ einig. Wir diskutieren, glaube ich, weniger über die Frage, wie groß der Unterschied eines OCT-bedarfsgesteuerten Schemas gegen ein monatliches Schema ist, sondern wir reden über die zugelassene Anwendung von Ranibizumab, und die zugelassene Anwendung sagt: So lange behandeln, bis der Visus stabil ist, und wenn der Visus wieder abgefallen ist, dann wieder behandeln. In dieser zugelassenen Anwendungsinformation kommt der Begriff Morphologie, OCT oder Ähnliches nicht vor. Ich gebe Ihnen vollkommen recht, dass mit OCT-basierten Visusbehandlungsschemata sehr gute Ergebnisse zu erreichen gewesen sind. Auch haben wir dem G-BA vorgeschlagen, dass wir uns beispielsweise gegen die CATT-Studie vergleichen, weil das dem Behandlungsstandard in Deutschland am nächsten kommt und es eine Evidenz Level 1 ist, die wir gerne benutzt hätten. Der Gemeinsame Bundesausschuss hat gesagt, wir sind an die Zulassung gebunden, und, liebe Bayer, mach bitte einen Vergleich gegen die zugelassene Anwendung von Ranibizumab. – In dieser zugelassenen Anwendung kommt, wie gesagt, das OCT nicht vor. Das OCT ist ein Hilfsmittel, ein sehr gutes Hilfsmittel, aber auch die EMA hat mit Novartis in ihrem Gutachten festgestellt, dass es offensichtlich Zeichen dafür gibt, dass dieses OCT bessere Wiederbehandlungsergebnisse bringt. Deswegen ist zwischen EMA und Novartis vereinbart, dann auch eine entsprechende Studie aufzusetzen. Für heute geht die Diskussion aber um ein zugelassenes Anwendungsschema, in dem ein OCT, wie gesagt, nicht vorkommt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Sie hatten zu Recht darauf hingewiesen, dass es sich um eine IGeL-Leistung handelt. – Fragen, Anregungen? – Herr Lack, bitte.

Herr Lack: Ich habe eine Frage zu den beiden Zulassungsstudien. Welche Rationale stand dahinter, in dem Vergleichsarm Ranibizumab monatlich zu geben, obwohl auch schon damals klar war, dass die Zulassung eine andere Dosierung, also nicht die monatliche Gabe, vorsieht? Die theoretischen Überlegungen, die Sie zunächst nicht einmal im Dossier, sondern erst in der Stellungnahme darlegen, sind nicht von der Hand zu weisen. Die stehen im Raum, und die kann man bis zu einem gewissen Punkt sicherlich nachvollziehen. Nur: Die theoretischen Vorteile, die Sie ins Feld führen, hätte man vielleicht sehen können – vielleicht auch nicht sehen können, muss man dazusagen – in einer sauber gemachten Studie, denn die monatliche Gabe entsprach schon damals nicht der Fachinformation.

Herr Hecken (Vorsitzender): Bevor die Frage beantwortet wird: Herr Mühlbauer, bitte.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ich würde das gerne ergänzen. Mich hat als Mitglied einer Ethikkommission, muss ich sagen, erstaunt, dass diese Studie nicht mindestens während ihres Verlaufs ein Amendment erhalten hat, in dem die Frequenz der Ranibizumab-Injektionen reduziert werden musste. Man könnte sogar, wenn man Ihrer Argumentation zum Nutzen folgt, davon ausgehen, dass in dieser Studie eventuell sogar eine überdimensionale Gefährdung von Patienten vorlag, indem sie definitiv zu viele Lucentis-Injektionen erhalten haben. Also ich hätte aus ethischen Betrachtungen sehr große Bedenken gehabt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer möchte darauf antworten? – Herr Zeitz, bitte.

Herr Dr. Zeitz (Bayer Vital): Vielleicht gleich zu dem letzten Punkt. Das müssen wir, glaube ich, entschieden zurückweisen, auch aus Sicht der Studienzentren. Das VIEW-Studienprogramm ist an über 300 Zentren durchgeführt worden, ist von entsprechenden Ethikkommissionen und Gesundheitsbehörden in den beteiligten Ländern geprüft worden. Derlei Bedenken einer Patientengefährdung sind dort nicht geäußert worden. Insofern respektiere ich die Meinung, aber wir müssen, denke ich, gleich an erster Stelle klarstellen, dass entsprechend der geltenden Standards gearbeitet worden ist.

Daran schließt im Grunde gleich die Antwort auf die Frage oder den Kommentar von Herrn Lack an. Weshalb der Vergleichsarm mit monatlicher Dosierung in diesem Studienprogramm gewählt worden ist, ist Ihnen allen bekannt, nämlich dass entsprechend der Richtlinien für Zulassungsstudien der Vergleichsarm einen Goldstandard in der Behandlung reflektieren muss. Dieser Goldstandard muss durch entsprechende Studienevidenz abgesichert sein. Diese Studienevidenz aus den pivotalen Studien im Ranibizumab-Entwicklungsprogramm zeigt, dass eine stabile Sehschärfeentwicklung bei Patienten mit altersbedingter Makuladegeneration unter diesen monatlichen Gaben erreicht werden kann. Daher ist alleine schon aus den Richtlinien – da kommen auch ethische Aspekte ins Spiel – eine Abweichung von dem Schema mit monatlicher Dosierung in einem Zulassungssetting gar nicht möglich.

Zudem sollte man bedenken, dass das Dosierungsschema für Ranibizumab, während das VIEW-Programm lief, geändert worden ist. Es gab initial ein Label, eine Posologie, die etwas anders aussah als die Posologie heute, weil sich gezeigt hat, dass das mathematische Modell, auf dem das Label damals beruhte, offensichtlich nicht zutreffende Vorhersagen getroffen hat und viele Patienten unter diesem zugelassenen Schema unterbehandelt worden sind. Daraufhin sahen sich die EMA und die Firma Novartis genötigt, hier eine Änderung herbeizuführen, das Label auf den heutigen Stand anzupassen und den Patienten entsprechend mehr Injektionen zukommen zu lassen. Insofern wäre die Wahl eines solchen Schemas als Vergleichsarm nicht nur methodisch unzulässig, sondern auch methodisch falsch gewesen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Lack, eine Nachfrage.

Herr Lack: Aber monatlich war nie zugelassen. Es gab eine Änderung in der Fachinformation. Aber das, was Sie als Goldstandard im Vergleichsarm bezeichnen, hatte so nie eine Zulassung.

Herr Dr. Zeitz (Bayer Vital): Zum einen muss man, wenn man es global betrachtet, durchaus sagen, dass natürlich ein monatliches Schema in vielen Regionen zugelassen ist. In Europa ist das monatliche Schema nie zu einer Zulassung gekommen. Wenn es allerdings darum geht, dem Vergleichsarm die besten Startchancen, die besten Ausgangsbedingungen zu geben, dann muss man sich an die verfügbare Evidenz, an die verfügbaren Studiendaten halten, und diese Studiendaten sind eben ausschließlich Daten mit einem Schema mit monatlicher Anwendung.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Wasmuth, bitte.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis Pharma): Ich möchte Herrn Lack ergänzen und Ihnen, Herr Zeitz, widersprechen; denn was Sie gerade gesagt haben, ist, dass die Zulassungsbehörde ohne belastbare Evidenz eine Zulassung und entsprechende Labelentscheidungen getroffen hat. Ich glaube, es ist eine ganz schöne Unterstellung, die Sie hier machen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Möchten Sie darauf erwidern?

Herr Dr. Zeitz (Bayer Vital): Ich denke, Faktum ist – das ist unbestreitbar –, dass hier weder für das initiale Label noch für das aktuelle Label in irgendeiner Weise randomisierte kontrollierte Studiendaten vorliegen. Sie haben mathematische Modelle, und die mathematische Modellierung hat gerade in Bezug auf das erste Label gezeigt, wo die Grenzen liegen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Wasmuth, zum letzten Mal, denn ich glaube, der Diskurs zwischen den beiden Wettbewerbern, bei denen bei beiden natürlich der Patient im Mittelpunkt steht und die Stabilisierung der Sehfähigkeit bei der hier in Rede stehenden Patientengruppe ihr zuvörderst verfolgten Anliegen ist, führt nicht weiter. Aber bitte schön.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis Pharma): Sie nehmen mir quasi die Worte aus dem Mund, Herr Hecken. Ich denke, dass es keinen weiteren Sinn macht, auf dieser Basis zu diskutieren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Es ist ein bisschen spannend. Ich finde es gut. Ich würde dann am Ende Herrn Frick und Herrn Dintsios fragen, wie ihre Meinung ist.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis Pharma): Fakt ist, dass es eine entsprechende Zulassung gab, dass man eine Studie entsprechend der Zulassung hätte machen können. Ich denke, wir kommen vom Thema der Anhörung weg.

Herr Hecken (Vorsitzender): In der Tat.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis Pharma): Ich habe das Gefühl, es ist eine Ranibizumab-Anhörung. Es ist aber eine Aflibercept-Anhörung, wo es um den Zusatznutzen von Aflibercept geht. Da freue ich mich auf die Argumente.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Lipinski.

Herr Lipinski (Bayer Vital): Ich möchte final ergänzen. Wir haben eine Evidenzrecherche nach Level 1, Level 2, Level 3 und Level 4 gemacht, weil wir die Hausaufgabe hatten: Wenn keine Level-1-Evidenz vorliegt, nehmt bitte die bestverfügbare, und das war dieses EMA-Gutachten. Das EMA-Gutachten kann man als Level-5-Evidenz betrachten, weil es Expertenmeinung ist, man kann es auch gewissermaßen als die die Zulassung begründende Evidenz nehmen. Wenn man sich dieses Dokument der EMA durchliest, dann wird an mehreren Stellen deutlich, dass die Visusstabilität mit diesem zugelassenen Anwendungsschema nicht erreicht wird. Denn an mehreren Stellen zeigen die Auswertungen: Wenn einen Monat nur Kontrolle erfolgt, fällt der Visus ab. Zum Zweiten steht am Ende dieses Gutachtens: Mit diesem neuen Anwendungsschema werden wir gegenüber dem alten Schema eine Verlangsamung des Visusverlustes erreichen. Es steht an keiner Stelle in diesem Dokument: Wir erreichen bei so und so vielen Patienten eine Stabilisierung des Visus. – Danke.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Vielleicht können wir die Diskussion um den tatsächlichen Zusatznutzen von Aflibercept damit einleiten, was wir jetzt in unserem Bericht, in unserer Bewertung getan haben. Sie haben eben festgestellt, das IQWiG würde den Zusatznutzen als nicht belegt an-

sehen, weil nicht die bestmögliche Evidenz vorgelegt wurde. Das ist so nicht richtig. Wir haben in unserer Bewertung selbstverständlich alle von Ihnen vorgelegten Unterlagen im Detail bewertet und kommen zu dem Schluss, dass sich aus diesen Unterlagen kein Zusatznutzen von Aflibercept im Vergleich zu Ranibizumab ableiten lässt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Lipinski, bitte.

Herr Lipinski (Bayer Vital): Ich glaube, dass wir gerade bei diesem EMA-Gutachten unterschiedlicher Auffassung gewesen sind. Sie haben gesagt, dass dieses Dokument eine Simulation des Herstellers sei, die sich dann in einem Bewertungsbericht wiederfindet. Wir haben gesagt, das ist die bestverfügbare Evidenz. An dieser Stelle sehen wir, glaube ich, auch den Unterschied zwischen: Ist es die bestmögliche Evidenz, die Bayer vorlegen konnte, oder ist es die bestverfügbare Evidenz, die Bayer vorlegen konnte? Insofern glauben wir, da der Gemeinsame Bundesausschuss uns im Beratungsgespräch gesagt hat: Bitte legt die bestverfügbare vor!, dass dieses Dokument sehr wohl in die Bewertung einfließen sollte.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler, sofort darauf.

Frau Dr. Wieseler: Auch dieses Dokument ist in die Bewertung eingeflossen, also die gesamte Information, die Sie in Ihrem Dossier vorgelegt haben, ist in die Bewertung eingeflossen. Es ist allerdings so, dass aus unserer Sicht aus diesen Unterlagen kein Zusatznutzen von Aflibercept abzuleiten ist. Sie stützen Ihren Zusatznutzen im Wesentlichen auf zwei Aussagen. Sie sagen zum einen, dass Sie eine geringere Injektionsfrequenz haben und deshalb weniger Nebenwirkungen auftreten, und beziehen sich insbesondere auf schwere Nebenwirkungen, die durch die Injektion selbst hervorgerufen werden. Sie stützen die Aussage, dass es weniger Injektionen unter Ihrem Präparat gibt, auf eine ganze Reihe von Annahmen, die wir so für nicht nachvollziehbar halten. Sie kommen im Abschluss zu dem Ergebnis, dass Sie 7 Injektionen unter Aflibercept und 8,4 unter Ranibizumab haben. Das leiten Sie aus dem EMA-Dokument ab. Sie multiplizieren dann diese Injektionsfrequenzen mit einer konstanten Rate an unerwünschten Ereignissen und leiten daraus einen Sicherheitsvorteil ab. Im Grunde genommen zeigen Sie uns mit dieser Analyse, dass 7 kleiner ist als 8,4. All diese Berechnungen beruhen auf Annahmen, die aus unserer Sicht so durch Ihre Unterlagen nicht gestützt werden.

Ihre zweite Aussage zum Zusatznutzen ist die, dass es ein um 20 Prozent besseres Nutzen-Risiko-Verhältnis gebe. Auch da wird uns aus Ihren Unterlagen nicht klar, woher Sie das ableiten. Auch das ist aus unserer Sicht eine Verkettung von Annahmen, die Sie zu dem Schluss führt, die wir so nicht für valide halten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Grell, bitte.

Frau Dr. Grell: Ich habe zwei Aspekte. Sie hatten, wenn ich Sie richtig verstanden habe, den Punkt gemacht, dass die Dosierungsschemata völlig klar sind. Dann verstehe ich nicht, wieso die Behörde Ihnen eine Auflage gemacht hat, noch einmal gegen ein Bedarfsschema zu testen. Das steht im EPAR so.

Dann verstehe ich nicht, wieso Sie hier so stark auf die zugelassene Anwendung nur von Ranibizumab abheben, denn Ihre VIEW-Studien hatten im zweiten Jahr ein Back-up nach mindestens drei Monaten. Auch das entspricht nicht der Zulassung. Das muss man hier einmal ganz klar feststellen.

Als Drittes heben Sie nur auf die lokalen Nebenwirkungen ab. Sie haben eine Verdoppelung der thromboembolischen Ereignisse gegenüber Ranibizumab. Das sind schwere Ereignisse. Die hätte ich mir dann auch in der Modellierung gewünscht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer möchte antworten? – Herr Zeitz, bitte.

Herr Dr. Zeitz (Bayer Vital): Das waren mehrere Fragen auf einmal. Ich fange vielleicht mit der Post-Approval-Studie und dem Commitment, das uns die EMA auferlegt hat, an. Ich kann Ihnen über das Studiendesign momentan noch nichts sagen, weil das noch in der Absprache mit der EMA ist. Nach unserem Verständnis ist es so, dass wir hier in Wahrnehmung der EMA eine Abweichung von der untersuchten Posologie ab dem zweiten Jahr vorliegen haben. Diese Abweichung ist, dass wir im zweiten Jahr das Injektionsintervall in allen Armen ausgedehnt haben, es aber nicht länger als zwölf Wochen ausgedehnt werden durfte. Die EMA war in dem Zulassungsprozess der Auffassung, dass, da die Extension des Dosierungsintervalls so erfolgreich gelaufen ist, man diesen Cap bei zwölf Wochen beseitigen sollte. Insofern werden Sie in unserer zugelassenen Posologie dieses Zwölf-Wochen-Limit nicht mehr finden, sondern hier ist ab dem zweiten Jahr der Behandlung eine Ausdehnung des Intervalls nach Ermessen des Arztes auf der Basis funktioneller und anatomischer Ergebnisse möglich. Die EMA möchte hier evidenzgeneriert sehen, dass das Weglassen des Caps bei zwölf Wochen tatsächlich zu den gleichen stabilen Ergebnissen führt, wie wir das in der untersuchten Posologie zeigen konnten.

Wie gesagt, die Gespräche über das Design der Studie sind nicht abgeschlossen, aber das Design der Studie wird dann bei Beginn der Studie entsprechend öffentlich zugänglich gemacht werden.

Frau Dr. Grell: Vielleicht ist unser Englisch einfach unterschiedlich. Aber hier steht unter der Beschreibung der Studie:

... standard regime of injections every 8 weeks.

Das kann sich in der Auflage nur um das erste Jahr handeln.

Herr Dr. Zeitz (Bayer Vital): Ich denke, da müsste man jetzt sehr ins Detail gehen, was das Verständnis dieses Berichts angeht. Ich kann Ihnen nur wiedergeben, wie derzeitig unser Verständnis ist. Wir sind da mit der Zulassungsbehörde in Kontakt, um diese Studie möglichst schnell auf den Weg zu bringen. Das, was ich Ihnen gerade zusammengefasst habe, ist hier ganz klar das Verständnis, das momentan besteht.

Bezüglich der thromboembolischen Ereignisse würde ich gern an Herrn Dr. Bussfeld als Neurologen abgeben.

Herr Dr. Bussfeld (Bayer Vital): Frau Grell, vielen Dank für Ihre Anmerkungen zu den thromboembolischen Ereignissen. Ich würde Sie gerne fragen, wo Sie da eine Erhöhung sehen. Diese Studien sind durch einen sehr aufwendigen Adjudizierungsprozess gerade von thromboembolischen Ereignissen gelaufen, und zwar basierend auf den Kriterien der APTC, der Antiplatelet Trialists' Collaboration. Es gab einen zweifach hierarchischen Abklärungsprozess darüber, ob ein Ereignis, das als thromboembolisch in den Quelldaten, in den Primärdaten beschrieben wurde, tatsächlich auch als solches zu werten ist, und zwar durch unabhängige Kardiologen. Bei der Bewertung der APTC-Events kam eine nahezu gleiche Rate

von thromboembolischen Ereignissen heraus. Deshalb wäre meine Frage zurück an Sie, was Sie damit genau meinen.

Frau Grell (GKV-Spitzenverband): Seite 79 des EPAR, letzter Absatz.

Herr Dr. Bussfeld (Bayer Vital): Aha. Gut. Vielen Dank. – Sie spielen an auf das erhöhte Auftreten von zerebrovaskulären Ereignissen in der Subgruppe über 85 Jahren. Das kann man recht schnell zusammenfassen. Gibt es eine statistisch abgesicherte erhöhte thromboembolische Rate in dieser Altersgruppe? Das kann man klar verneinen. Das ist eine Subgruppenanalyse in einer Gruppe von Patienten, bei der interessanterweise in genau der gleichen Subgruppe eine erhöhte Rate von Myokardinfarkten unter der Vergleichstherapie auftrat. Wenn man sich jetzt einmal überlegt, dass eine Substanz thromboembolische Komplikationen macht, die im Hirn auftreten und im Herzen nicht, so muss man schon einmal fragen: Besteht da ein direkter Zusammenhang? Wenn man weitere Faktoren heranzieht, nämlich dass diese thromboembolischen Komplikationen in dieser Altersgruppe weder einer Dosisabhängigkeit noch einer Dosisapplikationsdauer zugeordnet werden konnten, dann muss man die Bedeutung dieser Befunde auch noch einmal hinterfragen. Nimmt man jetzt noch hinzu, dass die auch in der Studie durch PK-Sampling nachgewiesenen Konzentrationen der Substanz im Blut, im systemischen Kreislauf so niedrig waren, dass man eine hundertfach kleinere Konzentration hatte, um überhaupt ein effektiv systemisches VEGF abzubinden, so muss man weiterhin hinterfragen, ob diese Befunde Relevanz haben. Letztendlich ganz zu hinterfragen sind diese Befunde vor dem Hintergrund, dass der Marker für systemische Verfügbarkeit von Anti-VEGF-Medikamenten einer der sensibelsten Marker überhaupt ist. In dieser Studie fiel der Blutdruck, über alle Patienten gerechnet, deutlich ab. Hinzu kommt: Die Daten aus den Beobachtungen des US-Marktes, wo das Produkt schon vor über einem Jahr eingeführt wurde, weisen nicht darauf hin, dass wir eine nennenswert erhöhte Rate von zerebralen thromboembolischen Ereignissen haben. Da muss man in der Tat sagen, es handelt sich aus unserer Sicht und im Übrigen auch aus der Sicht der EMA, die das nicht als besonderen Warnhinweis in die Fachinformation aufgenommen hat, um einen Zufallsbefund, den wir natürlich in jeder Form ernst nehmen und der auch in der Postmarketing Surveillance getrackt werden wird; da sehen wir ganz klar unsere Verantwortung. Noch einmal: Statistisch nachgewiesen und belegt sind diese Befunde nicht.

Frau Dr. Grell: Ich weiß nicht, ob ich den richtigen Absatz mit Ihnen teile. Hier steht: statistisch signifikant weniger mit Ranibizumab. Entschuldigung, das kann man nicht wegdiskutieren. Mich interessiert auch nicht die Pathophysiologie. Wir haben mit allen VEGF-Hemmern Signale, das ist unbestritten. Die Dosisabhängigkeit haben wir bei allen VEGF-Hemmern nicht. Aber es ist eine schwerste Nebenwirkung, die einfach signifikant häufiger mit Ihrem Produkt im direkten Vergleich aufgetreten ist.

Herr Dr. Bussfeld (Bayer Vital): Vielen Dank. – Es muss, wie gesagt, eine Einordnung in weitere Faktoren vorgenommen werden, die dieses Ereignis begleiten. Wir sind sicherlich einer Meinung, wenn die untersuchten Samplegrößen, die mit Sicherheit nicht auf den Nachweis einer einzelnen Komplikation ausgelegt waren, dafür nicht ausreichen, um endgültig einen signifikanten Wert darzustellen. Wie gesagt, noch einmal: Wir möchten klar unsere Verantwortung signalisieren, dass wir solche Ereignisse in der Postmarketing Surveillance natürlich weiter beobachten werden. Aber als nachgewiesen kann man das mit Sicherheit nicht betrachten, gerade vor dem Hintergrund der Umgebungsvariablen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich habe eine kleine Nachfrage zu Ihren Ausführungen von eben. Darf ich das so verstehen, dass Sie das gesamte System der Erfassung von Nebenwirkungen, das eigentlich gerade darauf basiert, dass man nicht danach geht, ob es plausibel ist oder ob man es begründen kann, sondern darauf, dass man beobachtet, was es gibt, in Frage stellen würden?

Herr Dr. Bussfeld (Bayer Vital): Das stellen wir natürlich nicht in Frage.

Frau Dr. Müller: Aber ich habe Sie so verstanden. Ihre ganze Argumentation ging eigentlich gegen das System: Wie entdecke ich Nebenwirkungen? Sie sagen, es kann von der Pharmakokinetik, vom Wirkungsmechanismus her nicht sein. Sie sagen, es ist eine Subgruppe, die zu klein ist, aber es ist zurzeit nicht darauf ausgelegt. Aber es betrifft die gesamte Erfassung von Nebenwirkungen, gerade von seltenen, dass man dann unter Umständen eine Gruppe hat, für die das nicht ausgelegt ist. Ich kann dem nicht folgen.

Herr Dr. Bussfeld (Bayer Vital): Ich würde an dieser Stelle an Herrn Zeitz übergeben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Bitte schön.

Herr Dr. Zeitz (Bayer Vital): Ich denke, es steht hier überhaupt nicht zur Debatte, dass das System der Nebenwirkungserfassung, oder nennen wir es besser: Adverse-Event-Erfassung, in Studien in Frage gestellt wird. Man muss sich klarmachen, dass wir diese unerwünschten Ereignisse in den Studien erfassen. Aber unerwünschtes Ereignis ist nicht mit Nebenwirkung gleichzusetzen. Ich denke, auch das ist klar. Es findet, bevor diese unerwünschte Wirkung dann Eingang als Nebenwirkung in der Fachinformation findet, eine medizinisch-wissenschaftliche Bewertung durch den Sponsor, durch unabhängige Experten und die Zulassungsbehörde statt. Wenn Sie jetzt die Seite 79 aus dem öffentlichen Assessment Report der EMA zitieren, dann muss man, denke ich, auch andere Absätze aus diesem Zulassungsreport zitieren. Dazu gehört eindeutig, dass man sich auf das fokussiert, was dort wenige Zeilen darüber steht: dass man eben, wie Herr Bussfeld gesagt hat, bei den kardialen Events ein umgekehrtes Verhältnis findet. Man muss vor allem auch die Gesamtschlussfolgerung, die die Behörde aus der Begutachtung zieht, berücksichtigen, die sich dann einige Seiten später in dem Dokument findet und die besagt, dass unter Berücksichtigung aller Faktoren und der gesamten Datenlage sich hier bezüglich des Sicherheitsprofils eine Gleichwertigkeit der beiden getesteten Wirkstoffe zeigt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Müller noch einmal zur Nachfrage.

Frau Dr. Müller: Noch einmal ganz kurz. Selbstverständlich kenne ich den Unterschied zwischen Ereignissen und Nebenwirkungen. Ich wollte an dieser Stelle nur kurz anmerken, dass die Frage, ob etwas eine Nebenwirkung ist, nicht nachträglich beispielsweise von der EMA beurteilt wird, sondern die Relatedness früher festgestellt wird und unter Umständen durch den Arzt vor Ort. Das kann auch nicht heruntergegradet werden. Dies wollte ich nur noch kurz bemerken. Ich kann es nicht stehen lassen. – Aber vielen Dank.

Herr Dr. Zeitz (Bayer Vital): Darf ich kurz darauf antworten, Herr Vorsitzender? – Um das noch einmal klarzustellen: Wir haben hier eine verblindete Studie gehabt, im ophthalmologi-

schen Kontext rede ich als Ophthalmologe eigentlich lieber von einer maskierten Studie. Unter den maskierten Bedingungen ist natürlich die Relatedness gerichtet auch noch einmal Gegenstand einer Prüfung. Das heißt, nicht automatisch wird die Relatedness als Nebenwirkung gelistet, weil der Prüfarzt aus guten Gründen für das Medikationsassignment maskiert ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Urban, bitte.

Frau Dr. Urban: Ich habe eine Frage zum um 20 Prozent besseren Nutzen-Schaden-Profil. Können Sie dazu noch nähere Ausführungen machen?

Herr Lipinski (Bayer Vital): Auch an der Stelle mit dem Thema Endophthalmitisrisiko haben wir versucht, die bestverfügbare Evidenz zusammenzusammeln. Sicherlich kann man an dieser Stelle die Forderung stellen: Macht bitte eine Studie, die vergleicht, ob zwischen 8,4 und 7 Injektionen ein signifikanter Unterschied in den Endophthalmitiden besteht. Wir haben ausgerechnet, dass wir da etwa 160.000 gegen 160.000 Patienten testen müssten. Wir haben an dieser Stelle das zusammengefasst, was Experten an unterschiedlichen Stellen bereits erzählt und auch publiziert haben, insbesondere auch das, was, ich sage einmal, in Deutschland und auch in anderen Ländern gewissermaßen behandlungsleitend ist, nämlich der Versuch, einen stabilen Visus zu behalten, aber mit möglichst wenig Injektionen. Warum möglichst wenig Injektionen? Weil Injektionen das Komplikationsrisiko der Endophthalmitis haben. Das ist ein seltenes Ereignis, aber ein sehr bedrohliches, weil es ein Ereignis ist, das zur Erblindung führt. Die 20 Prozent ergeben sich einfach daraus, dass wir sagen, dass unabhängig vom Produkt das Stechen ins Auge zu Infektionen führen kann, und es auch so ist, dass es keinen Nachweis darüber gibt, dass es produktabhängig ist, sondern es ist produktunabhängig, es ist nämlich abhängig von der Intervention. Wenn wir 8,4 gegen 7 Injektionen durchschnittlich miteinander vergleichen, dann sind das 20 Prozent weniger Injektionen und damit auch 20 Prozent weniger Risiken für eine Endophthalmitis.

Warum ist das in unseren Studien nicht herausgekommen? Zu den Studien muss man sagen: Es hat auch in der Gruppe derjenigen, die nur nach den ersten drei Monaten zweimonatlich ein Produkt ins Auge gespritzt bekommen haben, Scheininjektionen gegeben. Die Scheininjektionen haben natürlich auch dieselben Prozeduren gehabt – bis auf die, das nicht in den Bulbus gestochen worden ist –, dieselbe Operation, dieselbe Lokalanästhesie usw. usf., sodass da nie angedacht war, Sicherheitsunterschiede aufzuzeigen. Wenn jetzt hier jemand sagt: Ihr wollt einen Zusatznutzen, habt aber in eurer Studie ein gleiches Sicherheitsprofil wie Lucentis, dann ist das einfach dem Studiendesign geschuldet, das ein maskiertes gewesen ist und somit auch Scheininjektionen für diejenigen vorgesehen hat, die nur jeden zweiten Monaten Aflibercept gespritzt bekommen haben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Ich weiß nicht, ob es sich jetzt erledigt hat. Sie haben, so wie ich es sehen konnte, auch die Lebensqualität gemessen, mit dem NEI VFQ-25. Es zeigen sich keine Unterschiede. Erklären Sie auch dies damit, wie Sie quasi die Risikoprofilunterschiede durch das Design nicht gesehen haben? Eventuell müssten sich da Unterschiede zeigen, also Risiko, Verbesserung der Lebensqualität.

Herr Dr. Hasanbasic (Bayer Vital): Vielen Dank für die Frage. Wie Sie schon angemerkt haben: Für das Ergebnis bei der National Eye Institute Visual Function Questionnaire, der visusbasierten Lebensqualität, ist das Studiendesign verantwortlich. Das heißt, es gab vier Behandlungsarme, drei waren mit monatlicher Behandlung und der eine mit den verlängerten Intervallen von zwei Monaten. In diesem Arm gab es Scheininjektionen. Das heißt, die Patienten haben das gleiche Prozedere gehabt wie die, die aktive Injektionen bekommen haben. Daher ist es am Ende zu keinen signifikanten Unterschieden bei der Lebensqualität gekommen, weil die Patienten davon ausgingen bzw. alles vom Studiendesign her so eingerichtet war, dass in der Wahrnehmung der Patienten eine Injektion stattgefunden hat, wo gar keine Injektion gegeben wurde. Das heißt, es wurde in der Studie alles gemacht bis auf die eigentliche Penetration des Auges. Das ist der Grund, warum es bei der Lebensqualität keinen Unterschied gab.

Herr Lipinski (Bayer Vital): Ich würde das gerne ergänzen. Studienbedingt ist tatsächlich jeder Patient jeden Monat zum Arzt gegangen. Beide Behandlungsarme, also die monatliche Ranibizumab-Injektion und die zweimonatliche Aflibercept-Injektion, haben dieselben Visusergebnisse gebracht. Zentrales Element für die Lebensqualität ist nach bisherigem Wissen, wie gut der Patient sehen kann. Wenn hinterher dieselben Visusergebnisse für die Patienten herauskommen, also dieselben Stabilitätskriterien, dann wird sich die Lebensqualität auf dieser Basis nicht verändern.

Zum Zweiten. Da sind wir tatsächlich noch in den Fragestellungen, da würden wir auch gerne weitere Analysen machen, wie belastend oder wie gerne ein Patient tatsächlich monatlich zum Arzt geht. Wie aufwendig ist es? Jeden Monat sagen zu müssen: Liebe Tochter – oder lieber Ehepartner –, bring mich zum Arzt! Das sind Belastungen für die Patienten, die zum Teil dazu führen, dass Patienten gerade aus diesen Gründen den Arzt nicht aufsuchen. Da ist sicherlich noch Bedarf, weitere Themen zu erheben. Es spielt nur indirekt in die Lebensqualität hinein, weil es mit Lebensqualitätsinstrumenten nicht zu erfassen ist. Aber unter der Prämisse, dass es eine Belastung für den Patienten ist, jeden Monat zum Arzt gehen zu müssen, glauben wir, dass man dementsprechende zusätzliche Analysen oder zusätzliche Studien in diesem Kontext machen kann und wir da einen Unterschied werden zeigen können, aber nicht auf Basis der klinischen Studie, die das Ziel hatte, primär den stabilen Visus zu messen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Vielen Dank für Ihre Erläuterungen, wie das um 20 Prozent bessere Nutzen-Schaden-Verhältnis zustande kommt. Das ist uns aus dem Dossier so nicht klar geworden. Wenn ich Sie richtig verstanden habe, bezieht sich auch das auf den Unterschied, den Sie für die Endophthalmitiden postulieren. Zum Vergleich von 7 versus 8,4 Injektionen müsste ich noch einmal hervorheben, dass es eine Annahme ist, die Sie treffen. Das sind keine Daten, die erhoben worden sind. Die Daten aus den Studien Ranibizumab versus Bevacizumab sprechen eigentlich gegen andere Injektionshäufigkeiten unter diesen Schemata. Das beruht also zum einen auf einer Annahme, die die Injektionshäufigkeit angeht, zum anderen auf der Annahme, dass Sie die gleiche Rate von Endophthalmitiden haben, wirkstoffunabhängig. Das basiert nicht auf irgendwelchen erhobenen Daten.

Ich möchte auch noch einmal in Frage stellen, dass wir uns hier, was die Nebenwirkungen angeht, ausschließlich über die Endophthalmitiden unterhalten, denn natürlich sollte das ge-

samte Nebenwirkungsprofil des Präparates betrachtet werden und in ein Nutzen-Schaden-Verhältnis eingehen.

Für mich ist nach dieser Erläuterung die Aussage, wir haben einen Zusatznutzen, weil wir ein 20 Prozent besseres Nutzen-Schaden-Verhältnis haben, nicht durch beobachtete Daten gestützt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Lipinski, bitte.

Herr Lipinski (Bayer Vital): Ich kann das voll unterschreiben, Frau Wieseler, denn zu diesem Thema gibt es leider nicht mehr. Die Frage der Endophthalmitiden ist aber nur das eine Element. Das Nutzen-Schaden-Risiko bezieht sich auf zwei Elemente. Wir haben die Wirksamkeitsvariablen und die Sicherheitsvariablen getrennt. Wir haben auf der einen Seite gesagt, 8,4 gegen 7 Injektionen mit entsprechend möglichen Komplikationen, auf der anderen Seite haben wir gesagt, wenn die EMA im Jahr 2011 gesagt hat, die 6,4 Injektionen unter dem alten Schema haben eine Wirksamkeit x gezeigt, und die EMA in ihrem Report schreibt, dass 8,4 Injektionen, also zwei Injektionen mehr, gerechtfertigt sind, weil der Nutzen, also die Wirksamkeit, proportional größer ist, dann muss es offensichtlich mit diesen 8,4 Injektionen eine wesentlich bessere Wirksamkeit geben. Diese Wirksamkeit ist aber offensichtlich, wie es die EMA in diversen Tabellen und Auswertungen formuliert hat, nicht so gut wie die monatliche Gabe, sodass das monatliche Schema aus Sicht der EMA schon immer das aus Nutzen-Schaden-Überlegungen heraus schlechteste war; denn sie hat gesagt, wir möchten keine 12 Injektionen, weil die Wirksamkeit, die man damit gewinnt, das nicht rechtfertigt. Sie haben 6,4 gesagt und die damals zu erwartende Wirksamkeit gehabt. 2011 hat sie 8,4 gesagt. Wir haben eine Wirksamkeit, die den 12 Injektionen von Ranibizumab entspricht, und wir haben ein Schadenrisiko, das zwischen dem liegt, was Lucentis bei der Zulassung im Jahr 2007 und im Jahr 2011 hatte. Das heißt, wenn man diese Parameter zusammensetzt, dann muss man im Verhältnis sagen, dass das Nutzen-Schaden-Risiko von Aflibercept besser als das von allen drei Anwendungsschemata von Ranibizumab ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler, dazu.

Frau Dr. Wieseler: Vielleicht abschließend dazu. Das ist die Argumentation, die Sie in Ihrem Dossier führen. Einfach von mir der Hinweis: Das sind alles Annahmen und Postulate. Sie haben keine Daten für diese Aussagen.

Herr Lipinski (Bayer Vital): Es liegt tatsächlich an dem Problem, dass wir zum Zeitpunkt der Zulassung diese Daten nicht vorlegen können. Wir hätten gerne auf Daten aus anderen Erhebungen zurückgegriffen, beispielsweise dass Augenärzte sagen, jede Injektion weniger ist für den Patienten ein Benefit, also eine Schadenreduktion. Wenn wir dazu Entsprechendes gefunden hätten oder Entsprechendes publiziert oder evaluiert worden wäre, dann hätten wir Ihnen das gerne vorgelegt. Es ist das Bestverfügbare. Das Gleiche gilt für unseren Vergleich gegen das zugelassene Anwendungsschema von Ranibizumab. Wir haben im Beratungsgespräch angefragt: Können wir uns eventuell gegen MARINA vergleichen, oder dürfen wir uns gegen CATT vergleichen? Denn da laufen wir in das Problem, dass es keine Evidenz zum zugelassenen Anwendungsschema von Lucentis gibt, nicht hinein. Jetzt kann man natürlich sagen: Bayer hätte diese Evidenz generieren müssen. – Wir haben dargestellt, dass wir aus guten Gründen gegen den internationalen Goldstandard getestet haben. Jetzt, denke ich, sollte sich auch der G-BA darüber Gedanken machen, ob Bayer es hätte tun können, es hät-

te tun müssen oder ob es tatsächlich zum jetzigen Zeitpunkt das Bestverfügbare ist, was uns vorliegt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Lipinski. – Frau Grell.

Frau Dr. Grell: Ich brauche für die Hypothesen Ihres Modells eine Hilfe. Sie haben hier postuliert, dass die Wirkstoffe für die Endophthalmitiden nicht entscheidend sind – was auch nicht belegt ist –, sondern ausschließlich die Injektionshäufigkeit; denn Sie argumentieren, dass auch die Scheinjektion dazu geführt hätte, dass man das in Ihren Studien nicht hätte nachweisen können.

(Herr Lipinski (Bayer Vital): Bezüglich der Endophthalmitiden gab die Scheinjektion keine Relevanz, weil wir da nicht ins Auge gegangen sind!)

Aber wenn ich so argumentiere: Ist es dann nicht eigentlich richtig, zu sagen, ich muss die Injektionshäufigkeit so gering wie möglich halten? Dann würden Sie doch eigentlich für ein bedarfsgesteuertes Ranibizumab-Schema argumentieren. Oder verstehe ich das jetzt einfach nicht richtig?

Herr Dr. Bussfeld (Bayer Vital): Ich denke, es ist eine ganz entscheidende und wichtige Frage, die Sie da stellen, wenn man sich grundsätzliche Gedanken zum Therapieprimat überhaupt macht. Was ist das Ziel meiner Therapie? Ist das Ziel meiner Therapie, die ich beginne, die auch entsprechende Auswirkungen auf den Patienten hat, was Organisation, was Belastung angeht, dass ich den Visus über eine lange Zeit stabil halte, sodass ich in den Genuss einer maximalen Wirkung komme und dafür in der Tat ein gewisses Nebenwirkungsrisiko, wie wir es auch dargelegt haben, in Kauf nehme, oder möchte ich grundsätzlich Abschlüsse auch bei dem langfristigen Ziel der Visusstabilität machen, um im Return die vermeintlich größere Sicherheit zu haben, ich produziere keine Endophthalmitis? Denn es ist, so wie wir darüber sprechen, eine reine Wahrscheinlichkeit. Eine Endophthalmitis ist in der Praxis in der Regel davon abhängig, wie häufig ich injiziere und wie sauber letztlich der Arzt arbeitet. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Mühlbauer.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ich kann mich sehr kurzfassen, weil ich das gleiche Argument wie Frau Wieseler hatte. Es ist ganz wichtig, dass dieser Vergleich auf einer Annahme beruht. Wir wissen nicht, wie es den Patienten in der VIEW-Studie ergangen wäre, wenn Lucentis tatsächlich gemäß der Zulassung und dem klinischen Gebrauch eingesetzt worden wäre. In diesem Zusammenhang möchte ich einfach scharf widersprechen. Es ist keineswegs der international anerkannte Goldstandard, den Patienten monatlich eine Injektion, egal mit welchem Medikament, zu verabreichen. Wenn Sie das auf einem internationalen ophthalmologischen Kongress behaupten würden, dann würden Sie vom Auditorium ausgelacht.

Es ist sicher richtig, dass nicht mit letzter Sicherheit durch klinisch gut belastbare Daten geklärt ist, was nun genau die richtige Frequenz ist. Eine überflüssige Anzahl an Injektionen wäre mit Sicherheit damit verbunden, wenn man einen monatlichen Rhythmus machen würde. Ich kann noch einmal darauf verweisen: Die tatsächlich randomisiert kontrollierten Studien, die durchgeführt wurden, Ranibizumab gegen Bevacizumab, zeigen genau diese erwarteten Daten. Genau genommen sind sie sogar noch ein bisschen darunter, sie bewegen

sich so zwischen sechs und siebeneinhalb – ich rede vom ersten Jahr –, und sie zeigen den gleichen Visusgewinn. Die einzige Studie, die bei der Gesamtbetrachtung von CATT, IVAN und MANTA – das sind die österreichische, die englische und die amerikanische Studie – einen etwas größeren Gewinn an Visus andeutet, nicht signifikant, wohlgemerkt, ist die CATT-Studie. Sie hat aus unserer Sicht allerdings einen großen methodischen Fehler gehabt, sie war nämlich nur einfach verblindet, aber nicht so, wie Sie denken, wie man es normalerweise macht, dass der Patient verblindet ist, sondern sie war einfach verblindet, dass der Arzt verblindet war. Der Patient wusste, was er bekommt, weil er sein Medikament offen in der Apotheke geholt hat. Dementsprechend ist eine erhebliche Erwartungshaltung mit einer neueren oder teureren Therapie verbunden. So wird es auch in der internationalen ophthalmologischen Szene gesehen. Wir haben jetzt keine Ophthalmologen hier am Tisch sitzen. Aber das ist meine Wahrnehmung als Pharmakologe, der ich in dieser Frage sehr gut zu Hause bin. Es ist keineswegs der international anerkannte Goldstandard, eine monatliche Injektion von Bevacizumab oder Ranibizumab zu verabreichen. Das heißt, das, was die EMA in ihrer Zulassung damals verfügt hat, vielleicht mit neueren Daten und der Fachinfo 2011 nachkorrigiert hat, entspricht tatsächlich einer sorgfältigen Schau der Rohdaten in den Zulassungsstudien und wird jetzt durch kontrollierte klinische Prüfungen bestätigt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Mühlbauer. – Herr Hasanbasic.

Herr Dr. Hasanbasic (Bayer Vital): Vielen Dank. – Die Studien wie CATT und MANTA sind schon mehrfach genannt worden. Es ist wichtig, an dieser Stelle zu betonen, dass, wie auch Herr Lipinski im Eingangsstatement gesagt hat, alle Schemata, mit denen Lucentis in diesen Studien angewendet wurde, auch die morphologischen Aspekte beinhalten. Das ist up to date, das ist auch das, was die Fachgesellschaften empfehlen. Das ist allerdings nicht das Thema dieser Diskussion, weil wir hier formal einen Vergleich Label versus Label haben. Das bedeutet, in der CATT-Studie, der IVAN-Studie und der MANTA-Studie wurde Lucentis nicht nach dem europäischen Zulassungsetikett, weder nach dem früheren noch dem aktuelleren, angewendet, sondern ausschließlich nach dem visusbasierten Label. Das heißt, nach diesen Studien kann man sagen, dass die Substanz eine entsprechende Wirkung hat, weniger Injektionen erfordert usw. Allerdings ist das nicht entsprechend dem Label. Wir haben heute den Vergleich zwischen Aflibercept nach Label und Ranibizumab nach Label. Da ist der Unterschied schon in der Weise zu sehen, wie wir das sowohl im Nutzendossier als auch in der Stellungnahme dargestellt haben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Mühlbauer, direkt dazu.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ich kann es ganz kurz machen, insbesondere deshalb, weil ich kein Ophthalmologe und schon gar kein selber operierender Ophthalmologe bin. Sie tun in Ihrer Argumentation so – dem muss man scharf widersprechen; da erhebe ich jetzt ganz klar für die Ophthalmologie das Wort, ich hoffe, sie mag es mir nachsehen –, als würden die Augenärzte da draußen tatsächlich jeden Tag abwarten, bis die Patienten einen etwas schlechteren Visus haben. Dies muss man scharf zurückweisen. Die OCT-Untersuchung ist absoluter Standard. Sie ist selbstverständlich Bestandteil der Selektivverträge. Ich glaube, wenn ein Ophthalmologe hier wäre, würde er Ihnen scharf widersprechen. Man kann einfach nicht so tun, als würden die Patienten da draußen schlecht behandelt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Hasanbasic, direkt dazu.

Herr Dr. Hasanbasic (Bayer Vital): Ich meine, wir machen auch gar keine Behauptung, sondern wir haben hier eine formale Vorgabe bei der Beratung auferlegt bekommen, uns formal Label versus Label zu vergleichen, was wir auch getan haben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Richtig. Das war die Vorgabe des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Herr Dr. Hasanbasic (Bayer Vital): Richtig. Wir sind nicht hier, um irgendetwas zu kritisieren; das hat Herr Lipinski auch in seinem Eingangsstatement gesagt. Diese Empfehlung und das, was die Ophthalmologen heutzutage machen, ist praktisch ein Kompromiss zwischen dem, was in den Zulassungsstudien untersucht wurde – das waren 12 Injektionen Lucentis –, und dem, was die EMA zugelassen hat. Das war nur visusbasiert, und das war nicht der richtige Weg. Deswegen haben die Fachgesellschaft und auch die Augenärzte draußen nach dem Motto „Morphologie vor Funktion“ den Weg gefunden, für den aus den Studien, die Sie erwähnt haben, ausreichend Evidenz vorliegt. Das begrüßen wir und sehen es genauso wie Sie. Aber das ist nicht das Thema, das wir heute haben. Wir haben die Auflage bekommen, uns formal Label versus Label zu vergleichen. Ich glaube, Sie können mir recht geben, wenn ich sage, dass das, was in diesen Studien untersucht wurde, nicht dem Label von Lucentis entspricht. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Lack, bitte.

Herr Lack: Es ist Zufall, dass ich gerade wieder drankomme. Der Kreis schließt sich. Ich möchte noch einmal mein Bedauern ausdrücken, dass Sie auch in der Zulassungsstudie nicht in-label verglichen haben, sondern mit dieser monatlichen Gabe. Das wollte ich jetzt hier aber eigentlich nicht sagen.

Ich wollte nachfragen. Es dreht sich jetzt alles um zugelassene Therapieschemata. Sie sind bereits seit über einem Jahr in den USA am Markt, das hatten Sie vorhin auch noch einmal bestätigt, in Europa nicht ganz so lange. Haben Sie denn bereits Erkenntnisse, wie Ihr neues Präparat in der Praxis angewandt wird? Wird das streng nach Zulassung in diesem starren Therapieschema angewandt, oder wird es auch OCT-basiert angewendet?

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Zeitz, bitte.

Herr Dr. Zeitz (Bayer Vital): Die Aufnahme dieses Produktes in den USA ist, wie Sie wissen, sehr schnell gegangen, und es ist von den Behandlern sehr gut aufgenommen worden. Ein ganz entscheidender Aspekt, der dazu geführt hat, dass Aflibercept sehr stark verwendet wird, ist eben die Tatsache, dass man hier ohne monatliche Visiten in der Praxis ein sehr gutes Sehschärfeergebnis erreichen kann. Von dem, was ich von den Kollegen aus den Vereinigten Staaten, aus Gesprächen mit Ophthalmologen weiß, wird dieser Vorteil sehr stark geschätzt, weil die Kliniken und Praxen ebenso wie hier unter der Last der monatlichen Visiten einfach zusammenbrechen. Den Patienten – für sie ist es wahrscheinlich noch viel wichtiger als für die Praxen selbst – geht es genauso. Es ist schlichtweg unmöglich, jeden Monat in der Praxis für eine Visite zu erscheinen und sich dort der Behandlung zu unterziehen. Insofern ist die Antwort auf Ihre Frage: Ja. Der Aspekt des verlängerten Visitenintervalls wird in den USA sehr stark genutzt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Lack.

Herr Lack: Eine Korrektur; meine Frage war nicht, ob das jetzt stark genutzt wird. Meine Frage war – zugestanden, es wird stark genutzt –, ob es so genutzt wird, wie es die Fachinformation vorsieht, also in diesem starren Schema, oder gibt es andere Erkenntnisse? Denn auch hier in Deutschland gibt es Ansätze, es anders zu empfehlen, eben auch OCT-basiert. Das war jetzt meine Frage. Wird es in den USA tatsächlich in-label eingesetzt?

Herr Dr. Zeitz (Bayer Vital): Die Fachinformation ist in der Form, wie sie hier vorliegt, in den USA nicht gültig, sondern Ranibizumab ist dort in einem monatlichen Schema mit der Option, das Intervall zu verlängern, zugelassen. Aflibercept ist dort in einem zweimonatlichen Schema vorgesehen. Das heißt, die Flexibilisierungskomponente ab dem zweiten Jahr, die wir in der Fachinformation haben, ist in den USA momentan nicht vorgesehen. Nach meiner Wahrnehmung entspricht der Use in den Vereinigten Staaten aber eher tatsächlich dem, was wir hier in der deutschen Fachinformation haben, nicht so sehr dem, was in den USA vorgesehen ist. Es sind auch sehr viele Patienten umgestellt, die sich schon lange in der Behandlung für ihre feuchte altersbedingte Makuladegeneration befinden. Hier wird von der Flexibilisierungsoption, also der Verlängerung des Therapieintervalls in der späteren Behandlungsphase, die die Fachinformation in Deutschland vorsieht, tatsächlich auch Gebrauch gemacht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Lack, die Frage ist aus Ihrer Sicht nicht beantwortet, aber Sie sind gleichwohl zufrieden?

Herr Lack: Ja. Wenn ich Sie jetzt richtig wiederhole, sagten Sie, dass das nach Ihren Erkenntnissen in-label angewandt wird.

Herr Dr. Zeitz (Bayer Vital): Wenn Sie das deutsche Label zugrunde legen.

Herr Lack: Also dieses starre Schema, und nicht, dass man auch da versucht, auf Basis morphologischer Kriterien die zwei Monate gegebenenfalls noch einmal zu verlängern.

Herr Dr. Zeitz (Bayer Vital): Wenn ich direkt darauf antworten darf. Wir haben in der Fachinformation die Option, ab dem zweiten Therapiejahr das Behandlungsintervall basierend auf funktionellen und morphologischen Ergebnissen zu verlängern. Morphologische Ergebnisse schließt OCT, aber auch andere Verfahren ein. Wenn Sie fragen, ob wir in den USA von dieser Option, die allerdings in dem US-Label so gar nicht vorgesehen ist, Gebrauch gemacht haben, dann ist die Antwort auf Ihre Frage: Ja.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Dintsios.

Herr Dr. Dintsios (vfa): Eine methodische Frage habe ich an Herrn Mühlbauer, der die Ergebnisse der CATT-Studie aufgrund der Tatsache angezweifelt hat, dass hier nur die Ärzte und nicht die Patienten verblindet waren. Das hat mich ein bisschen gewundert, denn hier geht es um Visusstabilität, um Visus. Da müsste ich direkt fragen, ob er glaubt, dass in Abhängigkeit von der Erwartungshaltung, also wenn der Patient weiß, was er einnimmt, eine Visusuntersuchung die Sehfähigkeit, wie er Zeilen und Buchstaben lesen kann, ändert? Liest er mit dieser Erwartungshaltung auf einmal mehr Buchstaben? Da war ich, muss ich sagen, ein bisschen verblüfft.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Mühlbauer, kann ich besser sehen, wenn ich vorher die Packungsbeilage gelesen habe?

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Selbstverständlich, Herr Dintsios. Der Visus ist extrem tagesformabhängig. Sie können an einem Tag morgens und abends mehrere Buchstaben Unterschied finden. Das finden wir in unserer eigenen klinischen Studie, das finden wir in jeder Augenarztpraxis. Je nachdem, ob die Praxisassistentinnen – es sind in der Regel Orthoptistinnen, die diese Visusprüfung machen – den Patienten ein bisschen mehr oder weniger motivieren, bekommen Sie einen etwas anderen Visus. Das sind mehrere Buchstaben. „Herr Maier, jetzt schauen Sie doch ein bisschen genauer hin! Wo ist denn das Löchlein an dem Ring?“ Dementsprechend ist das tatsächlich tagesformabhängig. Selbstverständlich gibt es intraindividuelle Schwankungen. Es gibt keine mir bekannte klinische Untersuchung zur Quantifizierung dieses Erwartungshaltungseffekts. Aber wenn ich ein Patient bin und gerade für 1.400 Dollar – während der CATT-Zeit waren es sogar 1.700 Dollar – mein Medikament abgeholt habe, dann habe ich schon eine große Erwartungshaltung, dass ich jetzt wirklich etwas Tolles habe und in einer tollen Behandlungsgruppe bin. Also klare Antwort: Ja, die Erwartungshaltung kann den Visus beeinflussen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Professor, ich bin nur Jurist, aber ich weiß nicht, ob die Motivation durch diejenige, die den Sehtest durchführt, dann nicht für alle Studien gleichermaßen gelten müsste und man sagen müsste, es ist immer tagesformabhängig. Ob man hier einen Placeboeffekt unterstellen kann, weil man den Preis gelesen oder laut und vernehmlich gehört hat? Wir versuchen uns hier der Wissenschaft anzunähern. Eben wurde infrage gestellt, ob 8,4 gleich 7 ist oder nicht und ob man daraus abgeleitet Folgerungen ziehen kann, korrekte und kritische Durchführung vorausgesetzt. Vielleicht kann mir Frau Wieseler, die sich dazu gemeldet hat, helfen und mir sagen, ob es hier einen solchen Placeboeffekt durchgängig gibt.

Frau Dr. Wieseler (IQWiG): Ich möchte Herrn Mühlbauer unterstützen. Es gibt zum Beispiel eine Studie, in der gezeigt wurde, dass die Schmerzkontrolle mit einem teuren Medikament besser ist als mit einem preiswerteren, obwohl in beiden Gruppen das gleiche Medikament eingesetzt wurde. Das zeigt einfach nur, dass eine Erwartungshaltung, die sich aufgrund der Idee, ein teures Präparat sei auch ein gutes Präparat, ergibt, durchaus das Ergebnis auch eines klinischen Tests beeinflussen kann.

Herr Hecken (Vorsitzender): Das ist klar. Beim Schmerz kann ich dem als Jurist ohne Weiteres folgen. Man möge mir bitte den Unterschied erklären – ich möchte das nicht weiterführen – zwischen einer Befindlichkeitsstörung, die mit subjektiven Komponenten versehen ist, das ist, glaube ich, beim Schmerz der Fall, und dem Faktum, dass da vorne ein Buchstabe ist, den ich dann lesen kann oder nicht lesen kann. Dass es diese Studien bei Schmerzen gibt und man da sogar mit Placebo hervorragende Erfolge erzielen kann, ist mir bekannt. Ich mache es jetzt wirklich banal. Wenn ich ein Bein ab habe oder wenn ich blind bin und mir dann jemand sagt: „Jetzt bekommst du ein teures Medikament, und dann kannst du einen 100-Meter-Lauf gewinnen“, und: „Dann kannst du wieder lesen“, dann trägt der Placeboeffekt sicherlich nicht so weit – um es despektierlich und zynisch mit dem Bein ab zu formulieren –, als es möglicherweise bei der Wahrnehmung von Schmerz oder anderen Dingen der Fall ist, denn das ist ein Stück weit objektivierbarer. – Herr Gehrig.

Herr Dr. Gehrig: Meine Wahrnehmung aus der Diskussion ist, dass in Bezug auf den Goldstandard des Therapieschemas sehr stark für eine bedarfsorientierte Anwendung, OCT-gesteuert, plädiert wird. Das entspricht weder der Zulassung für Lucentis noch der vorgese-

nenen Zulassung für Eylea. Aus Patientensicht schätzen wir die Empfehlungen der Fachgesellschaften, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft, diesbezüglich sehr hoch ein. Aber noch einmal die Feststellung: Das ist beides nicht das Label, das hier zur Debatte steht. Aus Patientensicht würden wir es sehr begrüßen, wenn Regelungen gefunden werden könnten, die die Versorgung der Patienten vor Ort draußen in den Arztpraxen ohne Sehverlust und zu einem vertretbaren Risiko gewährleisten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Gehrig. – Herr Lipinski.

Herr Lipinski (Bayer Vital): Ich wollte zu zwei Aspekten, die Herr Mühlbauer angesprochen hat, kurz Stellung nehmen. Das eine betrifft den Goldstandard. Man muss auch in die entscheidenden Fachinformationen anderer Länder schauen. Die USA haben gerade im Januar in ihr Label zusätzliche Informationen aufgenommen, also monatlich spritzen. Man kann auch seltener spritzen, aber dann verliert man zwei bis drei Buchstaben, das steht schon so in der Fachinformation. Das Gleiche steht in der Fachinformation der Schweiz: monatlich spritzen, wenn es bei Patienten nicht geht, dann weniger. In Australien ist es genauso. Dies ist unabhängig von der Frage, ob bedarfsorientiert oder fix monatlich das Bessere ist.

Das Zweite und viel Entscheidendere ist: Herr Mühlbauer hat gesagt, es gibt Tagesschwankungen. Diese Tagesschwankungen können zwei bis drei Buchstaben sein. Die EMA hat in ihren Auswertungen des Visusverlaufs mit Ranibizumab eine Drei-Buchstaben-Grenze angenommen. Diese Drei-Buchstaben-Grenze ist quasi eine Grenze, die vom Patienten in den meisten Fällen gerade eben noch nicht wahrgenommen wird, weil das noch als Tagesschwankung wahrgenommen wird. Wenn wir dann tatsächlich darüber reden, dass der Patient am Anfang seiner Behandlung im Schnitt zehn Buchstaben gewinnt und dann mindestens vier bis fünf Buchstaben verloren haben muss, damit laut Zulassung eine Wiederbehandlung mit Ranibizumab erlaubt ist, das heißt, er hat fast die Hälfte seines Visus, den er gerade gewonnen hat, wieder verloren, dann darf wieder behandelt werden, weiß ich nicht, ob das tatsächlich im Sinne der Patienten ist. Mit unserem Anwendungsschema ist die Stabilität nicht infrage gestellt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Zeitz, bitte.

Herr Dr. Zeitz (Bayer Vital): Ich möchte zurückkommen auf die Diskussion, die wir vorhin bezüglich der Bewertung des Unterschiedes der Zahl der Injektionen hatten. Es wurden die Zahlen 7 und 8,4 genannt. Wir haben eine Diskussion, inwieweit dieser Unterschied relevant ist. Ich möchte auf einen Aspekt hinweisen, der mir in der Diskussion gefehlt hat, und das ist der Aspekt der Visiten beim Arzt. Das zugelassene Anwendungsschema für Ranibizumab, aber auch alle anderen hier angeklungenen bedarfsorientierten Schemata mit oder ohne OCT-Kontrolle – CATT, IVAN – sind Schemata, bei denen vorausgesetzt wird, dass der Patient einmal im Monat zur Kontrolle in die Praxis oder in die Klinik kommt, sich dort ausführlichen, aufwendigen Untersuchungen unterzieht, bei denen es einen gewissen Disput gab, ob sie erstattet werden oder nicht, aber zumindest nicht ganz geradlinig erstattet sind, und auf Grundlage dieser Untersuchung entschieden wird, ob der Patient eine Injektion braucht oder nicht. Die Studienlage ist tatsächlich so, dass, wenn man diese monatlichen Visiten streng und rigide durchhält, sich Visusergebnisse zeigen, die fast so gut sind wie die bei monatlicher Therapie. Wenn die monatliche Visite für den Patienten aber nicht durchhaltbar ist, dann kommt es zu Visusverlust. Das zeigen Anwendungsbeobachtungen, das zeigen aber auch kontrollierte Studiensettings. Sobald das Visitenintervall extendiert wird, kommt es zu

Visusverlusten. Das VIEW-Programm war das erste Programm in dem AMD-Feld, das gezeigt hat, dass bei einem verlängerten Visitenintervall tatsächlich das gleiche Ergebnis erzielt werden kann wie mit monatlichen Visiten, und zwar ohne jeglichen Kompromiss.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Günther, bitte.

Frau Günther: Ich habe eine Frage zu Ihrem zugelassenen Anwendungsgebiet und einer möglichen Vorbehandlung von Patienten. In den VIEW-1- und VIEW-2-Studien war eine Vorbehandlung auch mit anderen VEGF-Hemmern explizit ausgeschlossen. Können Sie dazu vielleicht noch kurz Stellung nehmen?

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Bussefeld.

Herr Dr. Bussefeld (Bayer Vital): Sie haben recht, in den VIEW-Studien waren vorbehandelte Patienten ausgeschlossen. Wir haben aber in den vorhergehenden Studien, in der CLEAR-IT – das ist die Phase II –, auch in der DA VINCI, vorbehandelte Patienten aufgenommen. Soweit wir die nachverfolgt haben, haben sich bei diesen vorbehandelten Patienten nach einer Aflibercept-Applikation im Rahmen dieser Studien keine Komplikationen ergeben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ist die Frage damit beantwortet, Frau Günther? – Dann Herr Rose, bitte.

Herr Dr. Rose (Novartis): Ich habe einige Punkte. Ich würde gerne auf Herrn Lipinski eingehen. Es gibt im Label von Lucentis keine formale Visusgrenze. Da steht „Visusverlust“, aber da steht nichts von Buchstaben.

Das Zweite. Ich möchte darauf hinweisen, dass es in den VIEW-Studien einen Unterschied im ersten und zweiten Jahr gibt. Im zweiten Jahr wurde praktisch nach Bedarf behandelt. Wenn man sich dort die mittleren Injektionsintervalle über alle vier Gruppen anschaut, dann sieht man, dass dort bei allen vier Gruppen 70 Tage steht. Hier sehen wir eine Äquivalenz über alle Behandlungsarme.

Das Dritte ist – da möchte ich auf Herrn Gehrig eingehen –: Die Stellungnahmen der Fachgesellschaften in Deutschland sind eindeutig. Auch unser Eindruck ist, dass sich das in der Behandlung der Ärzte, der Ophthalmologen, in Deutschland widerspiegelt. Die Stellungnahme sagt sehr deutlich, man injiziert so viel wie notwendig und so wenig wie möglich. Das ist im Grunde das, was angestrebt wird.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Rose. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Es ist ein bisschen spät. Ich wollte eigentlich auf Herrn Dintsios und Sie, Herr Hecken, eingehen. Nur ganz kurz. Ich habe das Gefühl, in der heutigen Diskussion werden Standards klinischer Studien in Frage gestellt. Zuerst hatten wir die Nebenwirkungserfassung, und jetzt ging es über die Endpunkte. Es tauchte die Frage auf: Braucht man überhaupt eine Verblindung? Es ist einfach nicht sinnvoll, anhand des Endpunkts zu diskutieren, ob dieser beeinflussbar ist. Man weiß, es gibt Einflüsse. Man diskutiert nicht: Ist eine Verblindung sinnvoll? Sie ist Standard, und das hat auch seinen Grund. Denn es gibt vielfältigste Einflüsse. In dem Moment, wo ich eine wirkliche Verblindung habe, eine doppelblinde Studie, die auch sauber konzipiert ist, kann ich das ausschließen. Sogar bei ganz harten

Endpunkten wie dem Überleben würde man eine Verblindung fordern, weil sich die Erwartungshaltung beispielsweise des Arztes oder des Patienten auch darauf potenziell auswirkt. Man kann jemanden besser behandeln. Ich wollte es nur nicht so stehen lassen, denn es sind ganz grundsätzliche Fragen. Die Diskussion, inwiefern der Visus beeinflusst wird oder nicht, ist nicht notwendig. Er wird es natürlich.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Bethke, bitte.

Herr Bethke: Eine kurze Nachfrage. Wenn wir davon ausgehen, dass bedarfsorientiert studiengemäß durchgeführte Injektionen zu ähnlichen Ergebnissen führen können wie regelmäßige, sagen wir: monatliche Injektionen, ist aus der Sicht der Patienten natürlich die entscheidende Frage: Haben wir Ergebnisse, haben wir Studien, haben wir Annahmen dazu, die uns veranlassen, sagen zu können: „Ja, das kommt in der Praxis an“, oder: „Das ist in der Praxis nicht umsetzbar“? Das wäre meine Frage an die Beteiligten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich glaube, darüber streiten wir gerade. Der entscheidende Punkt ist, dass wir über die Belastbarkeit der hier vorgetragenen Vergleiche und abgeleiteten Parameter die Relevanz doppelt verblindeter Studien, die Frau Müller jetzt gerade noch einmal adressiert hat, diskutieren. Die weitere Frage ist, inwieweit wir uns im Bereich der Maßnahmen bewegen. Wir haben keinen Retinologen hier, was bedauerlich ist. Herr Mühlbauer hat eben versucht, zu antizipieren, was von dieser Gruppe gesagt worden ist. – Herr Dintsios.

Herr Dr. Dintsios (vfa): Um es klarzustellen: Ich habe nicht die Wertigkeit von doppelt verblindeten randomisierten kontrollierten Studien in Frage gestellt. Ich habe mich nur auf das Verzerrungspotenzial in Abhängigkeit vom jeweiligen betrachteten Endpunkt bezogen. Wir wissen, dass sich bei PRO, bei Patient Reported Outcomes, die sich zum Beispiel auf die Lebensqualität beziehen, der Erwartungseffekt durchschlagen kann. Dazu gibt es Literatur. Frau Wieseler hat auf den Arzneimittelpreis bei Schmerzmitteln hingewiesen. Auch da gebe ich Ihnen recht. Dazu gibt es Literatur; im *BMJ* gab einen Leserbrief dazu. Aber ich habe mich auf einen Endpunkt bezogen, von dem ich glaube, dass das Verzerrungspotenzial aufgrund der Definition des Endpunktes viel geringer ist. Ich habe damit nicht die Verblindung in Zweifel gezogen. Bitte missinterpretieren Sie mich nicht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich nehme das einfach so zur Kenntnis, weil es aus meiner Sicht auch gerecht war. Sie haben die Aussage gemacht: Was ist hier an Verzerrungspotenzial denkbar? Dass eine doppelt verblindete Studie immer besser ist, darüber brauchen wir uns nicht zu zanken. Wer das in Frage stellen würde, der würde die ganze Diskussion, die wir führen, sehr häufig in Frage stellen. – Herr Bussfeld, bitte.

Herr Dr. Bussfeld (Bayer Vital): Vielen Dank. – Ich wollte fragen, ob ich meine Meldung auch gleich als Schlussstatement formulieren darf.

Herr Hecken (Vorsitzender): Gerne. Das wäre gut, denn ich glaube, die Fragen sind erschöpfend beantwortet.

Herr Dr. Bussfeld (Bayer Vital): Ich wollte eine kurze Bemerkung vorwegschicken. Ich hatte Frau Günther gerade in Richtung Mehr-Safety-Aspekten geantwortet. Gibt es Daten zur Umstellung von vorbehandelten Patienten auf Aflibercept? Wichtig ist, an diesem Punkt noch

einmal zu bemerken, dass mittlerweile eine zunehmende Anzahl von Studien, zum Teil kontrollierte Studien, zum Teil Case Studies oder Kohortenstudien, zeigen, dass bei Patienten – vorwiegend bei in den USA durchgeführten Studien –, die vorher frustriert behandelt wurden, sowohl mit Ranibizumab als auch mit Bevacizumab, Umstellungen auf Aflibercept deutlich signifikante sowohl morphologische als auch funktionelle Verbesserungen zeigen. Zurzeit sind das Case Studies und Kohortenstudien. Wir gehen aber davon aus, dass in Zukunft noch weitere belastbare Studien publiziert werden.

Sehr geehrter Herr Hecken, sehr geehrte Ausschussmitglieder, wir möchten Ihnen danken, dass wir hier anwesend sein und Ihre Fragen zu Aflibercept beantworten durften, genauso, dass wir an der spannenden Diskussion um das Umfeld der Therapie teilnehmen durften. Ich denke, wir haben viele wichtige Aspekte gestreift und zum Teil sehr tief diskutiert.

Unsere Kernaussagen möchte ich abschließend noch einmal formulieren. Sie lauten, dass wir hoffen, dass wir Sie überzeugt haben, dass Aflibercept in Deutschland die einzige Substanz ist, die einen Studienbeleg für ihr zugelassenes Schema hat, und dass das therapeutische Ziel, das eine Visusstabilität erlaubt, nur mit dieser Substanz und mit dem zugelassenen Schema erreicht werden kann. Das wird im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit einer geringeren Anzahl von Injektionen und weniger Arztbesuchen erreicht und kann dadurch Entlastung für Patienten und auch für die behandelnden Ärzte erreichen. Wir hoffen, dass das in dieser Verhandlung herübergekommen ist, und hoffen, dass wir Ihnen die Augen für den Zusatznutzen von Aflibercept geöffnet haben. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Ich gehe davon aus, dass das „Augen geöffnet haben“ floskelhaft verwendet wurde und ohne tieferen Hintergrund auf die Sehfähigkeit einzelner Beteiligter in den Raum gestellt wurde.

Herzlichen Dank für die aus unserer Sicht spannende Diskussion, die durchaus hinten auf der Bank recht kontrovers war, eine Erfahrung, die zeigt, dass Dinge immer unterschiedlich betrachtet werden können. Wir werden die heutige Diskussion selbstverständlich sehr intensiv auswerten und in unsere Entscheidungsfindung einfließen lassen.

Danke, dass Sie da waren, und einen guten Heimweg!

Schluss der Anhörung: 13.30 Uhr