

# Mündliche Anhörung



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

**hier: Wirkstoff Aflibercept**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 10. Februar 2014  
von 15.38 Uhr bis 16.53 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Bussfeld

Frau Dr. Dietze

Frau Appelrath

Herr Dr. Hieke

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

Herr Prof. Dr. Hoerauf

Herr Prof. Dr. Bornfeld

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

Herr Dr. Rose

Herr Dr. Wasmuth

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

Herr Dr. Dintsios

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 15.38 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlich willkommen zu unserem Tagesordnungspunkt 4.1.4, Anhörung im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur frühen Nutzenbewertung Aflibercept, neues Anwendungsgebiet. Gegenstand des heutigen Stellungnahmeverfahrens und mündlichen Anhörungstermins ist eine Dossierbewertung des IQWiG, das zu dem Ergebnis kommt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt sei. Ich glaube, spannend wird heute die Frage sein: Wie gehen wir mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie um, welche Imponderabilien wären hier möglicherweise noch zu beachten, welche Gesichtspunkte ergeben sich aus der Diskussion und aus den schriftlich vorgelegten Stellungnahmen?

Im schriftlichen Stellungnahmeverfahren haben eine Stellungnahme abgegeben Bayer Vital als pharmazeutischer Unternehmer, der das in Rede stehende Produkt in Verkehr gebracht hat, die DOG, der Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V., die Retinologische Gesellschaft, Novartis Pharma als pharmazeutischer Unternehmer, der von der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglicherweise betroffen ist, und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Ich begrüße heute Herrn Dr. Bussfeld, Frau Dr. Dietze, Frau Appelrath und Herrn Dr. Hieke von Bayer Vital, Herrn Professor Dr. Hoerauf und Herrn Professor Dr. Bornfeld für die DOG, Herrn Dr. Rose und Herrn Dr. Wasmuth von Novartis Pharma sowie Herrn Dr. Dintsios und Herrn Dr. Rasch für den vfa.

Zur formalen Situation: Wir führen Wortprotokoll. Deshalb nennen Sie bitte Ihren Namen und die entsendende Stelle, bevor Sie das Wort ergreifen.

Ich bitte, dass zunächst Bayer Vital die aus seiner Sicht im Hinblick auf die Dossierbewertung des IQWiG und die schriftlichen Stellungnahmen wichtigen Punkte darstellt. Wie gesagt, nicht alles noch einmal herunterbeten – denn das kennen wir –, sondern die zentralen und kritischen Fragestellungen, von denen die Entscheidung letztlich abhängt, in den Mittelpunkt stellen. Dann würden wir in eine offene Diskussions- und Fragerunde eintreten. – Wer möchte beginnen? – Frau Dietze.

**Frau Dietze (Bayer Vital):** Sehr geehrter Herr Hecken! Vielen Dank für Ihre Begrüßung und die einleitenden Worte. Sehr verehrte Damen und Herren! Wir freuen uns, dass wir heute die Chance haben, mit Ihnen über unser Produkt Eylea in der heutigen Indikation „retinaler Zentralvenenverschluss“ zu sprechen. Bevor wir auf die Inhalte einsteigen – Herr Hecken, Sie haben die Namen erwähnt –, würde ich gerne kurz auf meine Mitstreiter eingehen. Da ich gerade spreche, fange ich bei mir selber an. Mein Name ist Melita Dietze; ich bin bei Bayer verantwortlich für den Bereich Health Policy Operations, verantworte dort also die Nutzendossiers und stehe damit auch in der Verantwortung für dieses Dossier. Zu meiner rechten Seite sitzt Herr Dr. Bussfeld. Herr Dr. Bussfeld leitet im Bereich Medizin den Bereich Ophthalmologie und Neurologie und hat an den medizinischen Inhalten dieses Dossiers mitgewirkt. Zu meiner Linken sitzt Frau Appelrath. Frau Appelrath ist Gesundheitsökonomin und ist damit für diesen Part im Dossier verantwortlich. Von mir aus gesehen ganz links außen sitzt Herr Dr. Hieke. Herr Dr. Hieke leistet uns entsprechend seiner Funktion Beirat im Rahmen unseres AMNOG-Prozesses.

Ich würde in den nächsten fünf bis zehn Minuten gerne auf die wesentlichen Inhalte zu sprechen kommen. Wir versuchen, uns auf die wesentlichen Inhalte zu beschränken, ohne zu weit auszuweichen. Dabei würde ich gerne zunächst auf das hier zu diskutierende Krankheitsbild und im Anschluss auf die aus unserer Sicht wichtigsten drei Themenblöcke eingehen, die wir diskutieren möchten.

Diese schon einmal vorweggreifend: die Diskussion zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, die Benennung von Dexamethason – Sie nannten es gerade –, dann die Bewertung des Zusatznutzens. Im dritten Block möchten wir gerne die Jahrestherapiekosten und die GKV-Zielpopulation besprechen.

Zum Krankheitsbild. Wir sprechen in der heutigen Anhörung über Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschlusses. Sie werden sich fragen: Wie äußert sich diese Erkrankung beim Patienten? Der Patient bemerkt einen plötzlich eintretenden schmerzfreien Sehkraftverlust auf dem Auge. Es wird von Schleiersehen berichtet oder auch von Bildverzerrungen. Häufig ist nur ein Auge betroffen, sodass das andere Auge den Visusverlust ausgleichen kann. Das ist auch der Grund, warum der Patient diesen Visusverlust erst spät bemerkt. Was passiert am Augenhintergrund, an der Retina? Man kann sagen, dass es nicht der Verschluss dieses Gefäßes ist, der zur Sehkraftverschlechterung führt, sondern vor allen Dingen die Ausbildung des Ödems in der Makula – die Makula ist der schärfste Punkt am Augenhintergrund –, und dies führt eben zu dem Ausfall. Sie können sich vorstellen, was das Ziel der Behandlung ist. Vereinfacht gesagt, ist es, die Sehkraft wiederherzustellen. Das passiert, indem man das Ödem, das in der Makula besteht, zurückdrängt und verringert. Wir wissen auch, je früher die Diagnosestellung stattfindet und je früher die Therapie einsetzt, desto besser ist es natürlich für den Patienten.

Wenn wir uns diese Indikation im Vergleich zu anderen ansehen, zu denen wir hier auch schon gegessen haben, zur feuchten Makuladegeneration oder zum diabetischen Makulaödem, dann müssen wir sagen, das hier ist eine relativ seltene Erkrankung. Das heißt, wir sprechen hier wirklich von anderen Patientenzahlen als bei den anderen Erkrankungen. Allerdings hat diese Erkrankung, wenn sie eintritt, häufig einen schwereren Verlauf und führt häufig zur Erblindung, gerade beim älteren Menschen. Insgesamt besteht damit ein hoher therapeutischer Bedarf für eine wirksame visusverbessernde und gleichzeitig nebenwirkungsarme Therapie.

Damit möchte ich in den ersten Aspekt einsteigen, den wir heute mit Ihnen gerne diskutieren möchten: die zweckmäßige Vergleichstherapie. Sowohl Ranibizumab als auch Dexamethason wurden uns als zweckmäßige Vergleichstherapie genannt. Aus Sicht von Bayer kommt Dexamethason als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Denn Dexamethason ist weder Therapiestandard in der hier relevanten Indikation, noch ist Dexamethason aus unserer Sicht gleichwertig und austauschbar mit Ranibizumab. Nach geltender Rechtslage müssten allerdings beide Aspekte gegeben sein. Darauf möchte ich kurz eingehen.

Zunächst zum ersten Aspekt: Warum ist Dexamethason nicht gleichwertig? Wenn wir uns die Wirksamkeit ansehen, können wir sagen, dass Dexamethason anders als Ranibizumab nicht zu einer nachhaltigen Visusverbesserung führt, sondern dass unter Dexamethason der Visus trotz einer initialen Verbesserung nach zwei bis drei Monaten wieder abfällt.

Auch was die Nebenwirkungen angeht, unterscheiden sich die beiden Therapien. Bei Dexamethason kommt es sehr häufig zu Nebenwirkungen im Sinne von Katarakten und Augeninnendrucksteigerungen. Wenn man sich dieses ungünstige Wirksamkeits-Nebenwirkungs-Profil ansieht, kann man sagen, dass das nicht nur von uns so gesehen wird. Es gibt auch Stellungnahmen, unter anderem von der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, die dieses indirekt aufnehmen, indem sie in 2010 Ranibizumab als Therapie der ersten Wahl nennen und in 2012 vor allem auf die Nebenwirkungen der Dexamethasontherapie eingehen und diese auch betonen.

Warum ist Dexamethason nicht Therapiestandard? Ich glaube, das ist ein sehr wichtiger Aspekt, den wir nachher gerne diskutieren können. Aktuelle Umfragen unter Augenärzten belegen, dass in den USA, aber auch international über 85 Prozent der befragten Spezialisten die Anti-VEGF-Therapien

als Therapien der ersten Wahl ansehen und eben nicht Dexamethason. Dexamethason wird zu einem sehr viel geringeren Anteil eingesetzt. Auch für Deutschland haben wir Umfrageergebnisse, die darauf hinweisen und zeigen, dass unter Augenärzten der Einsatz von intravitrealen Steroiden in den letzten Jahren stark rückläufig ist.

Somit sagen wir zusammenfassend: Aus unserer Sicht ist Dexamethason eine eher als historisch anzusehende Behandlungsoption, die heutzutage in der praktischen Anwendung aufgrund von anderen wirksamen Therapien deutlich an Bedeutung verloren hat. Das ist auch der Grund, warum wir sagen: Aus unserer Sicht ist Ranibizumab die alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie.

Der zweite Aspekt, auf den wir eingehen möchten, ist die Bewertung des Zusatznutzens. Bei den Studien, die zur Bewertung des Zusatznutzens geführt haben – wir haben COPERNICUS und GALILEO für Aflibercept und CRUISE für Ranibizumab –, handelt es sich um randomisierte kontrollierte Studien von hohem Evidenzlevel, das heißt Evidenzlevel 1b. Wir sind uns mit dem IQWiG einig, dass das die geeignetsten Studien sind. Das heißt, es gibt keine weiteren Studien, die zu diesen Arzneimitteln in diesen Indikationsbereichen vorhanden sind. Das heißt, wir haben die bestverfügbare Evidenz genutzt, um den indirekten Vergleich durchzuführen. Dennoch – darauf möchten wir hinweisen – ist es wie bei der feuchten AMD beim letzten Mal, als wir hier saßen, so, dass das zugelassene Anwendungsschema nicht den klinischen Studien entspricht. Diesmal ist das sogar für beide Arzneimittel der Fall. Das letzte Mal war es das eine, jetzt ist es für beide Arzneimittel so. Ausgehend von dieser Situation kommt das IQWiG zu der Schlussfolgerung, dass aus formalen Gründen kein Zusatznutzen belegt ist.

An diesem Punkt möchten wir auf die grundsätzliche Bedingung hinweisen, dass der Zusatznutzen von Arzneimitteln im Rahmen der Nutzenbewertung ausschließlich auf Basis von Studien nachzuweisen ist, die eins zu eins der Fachinformation und damit der Zulassung entsprechen. Auf der anderen Seite muss man sehen, dass der Pharmaunternehmer zum Zeitpunkt der Zulassung seine Phase-III-Studien vorliegen hat. Sie sind die einzige Evidenz, die er als Basis für die Nutzenbewertung nehmen kann. Von daher möchte ich Ihnen gerne vorstellen, wie die Abfolge ist. Der Hersteller führt die Phase-III-Studie durch. Die Phase-III-Studie führt zu einer Zulassung. Im Rahmen der Zulassung wird aufgrund der Phase-III-Studie eine andere Posologie benannt, in diesem Fall für die Anwendungsfrequenz. Schon ist man in der Situation, dass auf Basis dieser Studie kein Zusatznutzen mehr erreichbar ist. – Ich stelle das einfach so in den Raum. Wir wollen das an dieser Stelle auch nicht weiter kommentieren.

Ich möchte auf den letzten Punkt zu sprechen kommen. Das waren die GKV-Zielpopulation und die Jahrestherapiekosten. Bei den Jahrestherapiekosten ist Ihnen aufgefallen: Wir haben im Dossier andere Werte genannt als die, die das IQWiG berechnet hatte. Der Hintergrund ist der, dass wir das Jahr 2014 mit dem Stichtag 1. Januar zugrunde gelegt haben, um möglichst aktuell zu sein. Das macht den Unterschied. IQWiG rechnet auf Basis 1. Oktober. Wir haben darüber hinaus in unserer Stellungnahme den Pflichtrabatt nach § 130b SGB V hinzugerechnet. Somit sollten wir jetzt aktuell und sauber sein.

Was die Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen angeht, so haben wir diese nicht benannt und auch nicht quantifiziert, weil wir davon ausgehen, dass diese in dem Dossier nicht berücksichtigt werden. Es ist bei der feuchten AMD bereits so gewesen, dass aufgrund einer Nichtabbildung im System diese Kosten nicht quantifizierbar sind. Unsere Erwartung wäre, dass der G-BA konsistent zu seinem Beschluss in der Indikation wet AMD die zusätzlich notwendigen Leistungen als nicht quantifizierbar einstuft.

Zu guter Letzt möchte ich auf die GKV-Zielpopulation zu sprechen kommen. Das IQWiG schlägt in seiner Bewertung eine Spanne von circa 19.000 bis 21.000 prävalenten GKV-Patienten mit retinalem Zentralvenenverschluss vor und sagt gleichzeitig, dass es sich hierbei um eine Überschätzung handelt. Wir möchten abschließend sagen, dass wir dem voll und ganz zustimmen und dass wir auf dieser Basis in unserer Stellungnahme eine Abschätzung gemacht haben, wie die tatsächliche Patientenpopulation aussieht. Somit gehen wir in unserer Stellungnahme von 10.000 bis 21.000 Patienten aus. Wir sehen uns nicht das Patientenkollektiv mit retinalem Zentralvenenverschluss an, sondern diejenigen, die eine Teilpopulation darstellen. Das sind die mit der Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines Zentralvenenverschlusses.

Damit möchte ich mein Eingangsstatement beschließen. Ich freue mich auf Ihre Fragen und auf die Diskussion.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Dietze. Ich habe richtig Mitleid mit Ihnen wegen Ihrer Erkältung. Aber sicher hat Bayer Vital etwas im Angebot, was hilft. Wir hatten vor knapp einem Jahr sieben Anhörungen an einem Tag, und ich habe kaum einen Ton herausbekommen. Ich kann Ihre Lage mitfühlend zur Kenntnis nehmen.

Ich glaube, auf die Aktualisierung der Kosten, bezogen auf die aktuellen Größen bei der Zielpopulation bei der Fragestellung: Wie verfahren wir mit den sonstigen in der GKV notwendigen Kosten?, können wir am Schluss relativ flott eingehen.

Ich möchte mit dem ersten Themenkomplex beginnen, der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Hier hatten Sie davon gesprochen, dass die von uns mit in den Raum gestellte zweckmäßige Vergleichstherapie älteren Datums eher historischen Wert hätte. Da bin ich immer sehr vorsichtig; denn nicht alles, was historisch ist, muss deshalb naturgemäß schlechter sein. Sie hatten ganz unmittelbar die DOG angesprochen. Deshalb würde ich in diesem Zusammenhang, ausgehend von Ihrem Vortrag, gerne eine Frage an Herrn Professor Hoerauf oder Herrn Professor Bornfeld stellen: Wie sehen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie? Sie sind in Ihrer Stellungnahme nur auf die beiden neueren Substanzen eingegangen und haben gesagt, die sind in etwa vergleichbar, richten sich aber möglicherweise an unterschiedliche Zielpopulationen. Sie haben sich mit der Frage der älteren zweckmäßigen Vergleichstherapie überhaupt nicht auseinandergesetzt, jedenfalls soweit ich das gesehen habe. Deshalb die Fragestellung: Wie sehen Sie den Vortrag des pharmazeutischen Unternehmers hinsichtlich der Aussage, dass eigentlich nur das in Rede stehende Produkt von Novartis als zweckmäßige Vergleichstherapie in diesem Anwendungsbereich infrage käme? – Wer möchte antworten? – Herr Hoerauf.

**Herr Prof. Dr. Hoerauf (DOG):** Ich fange an, weil hauptsächlich wir damals die Stellungnahme geschrieben haben. Es war die zweite Stellungnahme, es gab allein deswegen keine First-Line-Bewertung mehr, weil es keine Head-to-Head-Studien für Ozurdex bzw. Dexamethason gab. Wir sind uns alle einig, dass das Nebenwirkungsspektrum deutlich heftiger ist – Kataraktentwicklung, Glaukom – und auch entsprechend bewertet wird. Das ist eine Erkrankung, die durchaus jüngere Patienten trifft, ohne Katarakt. Somit wird es eindeutig von allen so bewertet, dass Ozurdex als Second Line angesehen wird. Momentan sind vergleichende Studien unterwegs – COMRADE-C, COMRADE-B, so heißen sie –, die Ranibizumab und Ozurdex vergleichen. Es gibt eine Extension Study dazu, auf die wir damals gedrungen hatten; denn Ozurdex wirkt bei den wenigsten Patienten sechs Monate, sondern eher nur vier Monate, und verliert dann sein Wirkmaximum. Somit müsste man auch einen späteren Zusatznutzen finanzieller Natur infrage stellen, denn Ozurdex müsste deutlich häufiger appliziert werden, als es damals in der Zulassungsstudie der Fall war.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Gibt es Fragen dazu? – Kein Widerspruch. Jetzt bin ich ein bisschen ratlos. – Herr Bussfeld.

**Herr Dr. Bussfeld (Bayer Vital):** Ich möchte zu den Anmerkungen von Herrn Hoerauf nur kurz etwas hinzufügen. Es ist sehr schwierig, in einem solchen Bereich Utilisationsdaten zu bekommen, also zu untersuchen: Wie viel davon wird wirklich benutzt? Die Stellungnahme ist eine klare Richtlinie. Wie viele Ärzte halten sich in der Realität immer daran? Es ist sehr schwierig, dafür Zahlen zu bekommen. Man kann nur mit Hinweisen argumentieren. Zum Beispiel führen die ophthalmologischen Verbände jedes Jahr eine Umfrage durch: Wie viel verwendet ihr davon, wie viel operiert ihr hiermit? Das kommt zum Beispiel für Ozurdex in einer Aufführung für das Jahr 2012 – das ist das Ergebnis der Umfrage von BDO, CBVA, DGI und DGO, das sind die großen augenärztlichen Verbände – zum Vorschein. Danach werden von den insgesamt 100 Prozent verwendeten Medikamenten in der intravitrealen Therapie gerade 2 Prozent Ozurdex verwendet. Ozurdex hat nicht nur diese eine Indikation, sondern noch eine zweite, eine viel größere, die Uveitis. Somit kann man schon sagen: Das kann keine weitverbreitete Therapie sein, wenn sie in diesem Spektrum nur mit 2 Prozent erwähnt wird. In dem Text, den wir gerne zur Verfügung stellen, steht auch:

Die intravitreale Steroidtherapie ist im Vergleich zum Vorjahr um 30 % zurückgegangen und liegt kaum höher als im Jahr 2009.

Das ist das Jahr vor der offiziellen Indikationseinführung. Das macht klar, dass diese Therapie nicht sehr weit verbreitet ist. Ich will keine weiteren Daten anführen. Ich will nur sagen, die Utilisationsdaten sind auch im internationalen Spektrum so. Das ist aufgrund des Nebenwirkungsspektrums und den Problemen, die Herr Hoerauf gerade geschildert hat, eine extrem rar eingesetzte Therapie. – Vielen Dank.

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

**Herr Prof. Dr. Bornfeld (DOG):** Vielleicht kann man das so auf den Punkt bringen. Bei der intravitrealen Anti-VEGF-Therapie gibt es zwei Komplikationen nicht, die es bei Ozurdex gibt, bis zu einem Viertel, je nachdem, wie man das wertet. Das sind die Katarakte und das Glaukom. Das gibt es bei der intravitrealen Anti-VEGF-Therapie nicht. Das ist keine bekannte Nebenwirkung. Das beschreibt es am einfachsten. In der ersten Stellungnahme, die wir gemacht haben, haben wir sogar einen Off-Label-Use vorgeschlagen, zu einem Zeitpunkt, als es noch keine Zulassung gab, weil wir dachten – und immer noch glauben –, dass das Nebenwirkungsspektrum und die Komplikationsrate bei der Steroidtherapie bei nicht nachgewiesener besserer Effizienz so viel höher sind, dass eine solche Empfehlung notwendig ist.

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

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ich habe eine Frage, die nicht ganz offiziell ist. Ich habe den Eindruck, dass die deutschen Augenärzte bei der Therapie bevorzugt in den Off-Label-Use gehen. Trügt mich mein Eindruck? Ich denke an die Themen Avastin, Lucentis und, und, und.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Eine nicht ganz offizielle Antwort. Das schreiben wir im Protokoll kursiv. – Herr Bornfeld, Sie? – Sie versuchen da hinten, Schwarzer Peter zu spielen. Aber einer muss. Wie gesagt, es wird kursiv gedruckt.

**Herr Prof. Dr. Bornfeld (DOG):** In Anbetracht des Gremiums, vor dem man diese Frage beantwortet, muss man sich schon gut überlegen, was man sagt. – Der Eindruck täuscht nicht. Der Off-Label-Use

ist weit verbreitet, aus Gründen, die wir nicht diskutieren können und die vielfach diskutiert worden sind. Der Off-Label-Use ist sicherlich weit verbreitet. Warum? Ich glaube, das sprengt den Rahmen. Der Eindruck täuscht jedoch nicht. Sie werden wissen, dass es einen Vertrag mit der AOK Baden-Württemberg gibt, der das explizit vorsieht. Somit täuscht der Eindruck sicherlich nicht. Es ist regional sehr unterschiedlich. Es gibt einen erheblichen Unterschied zwischen Westfalen und Nordrhein. In Nordrhein ist der Off-Label-Use von Avastin, wo ich in der Qualitätssicherungskommission Vorsitzender bin, bei etwa 80 Prozent anzusetzen, in Westfalen genau umgekehrt. Zwischen Bottrop und Essen ist eine Grenze, aber fragen Sie mich nicht, warum.

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

**Herr Dr. Mayer:** Ich habe eine Frage an Herrn Hoerauf oder Herrn Bornfeld. Wie realistisch ist überhaupt eine Reapplikation von Ozurdex? In der Fachinformation heißt es: darf nicht innerhalb von sechs Monaten noch einmal appliziert werden. Ist es in der Klinik überhaupt so, dass Ärzte das noch einmal anwenden, wenn es zwei, drei oder vier Monate wirkt? Wird es dann noch einmal eingesetzt, oder ist es so invasiv, oder wirkt es nicht mehr?

**Herr Prof. Dr. Hoerauf (DOG):** Man muss betonen: Es gibt Therapieversager auf Anti-VEGF. Dann hilft manchmal Ozurdex. Es ist ganz erstaunlich, es geht mit Dexamethason gut, aber auch nicht immer. Das gibt es umgekehrt genauso. Wenn das natürlich aufhört zu wirken und der Visus schlechter wird, würden wir reinjizieren. Wir reinjizieren mittlerweile fast alle im fünften Monat. Im vierten Monat beginnt das Rezidiv, und man reinjiziert im fünften Monat. Das ist der Durchschnitt. Allerdings gibt es auch Patienten, die eine längere Wirkung haben. Aber das ist der Grund, warum wir monitoren und uns nur entscheiden, sobald wir morphologische Veränderungen sehen.

**Herr Prof. Dr. Bornfeld (DOG):** Vielleicht noch ein ganz kurzer Kommentar. Die Glaukomgefahr kann man vorher nicht testen. Das hat man versucht. In dem Moment, wo Sie das erste Ozurdex gemacht haben, wissen Sie, ob der Patient Glaukom bekommen wird oder nicht, ob er Cortisonresponder ist oder nicht. Das heißt, wenn Sie einen Patienten haben, der reagiert, wo es schnell aufhört – es wirkt halt nicht sechs Monate – und Sie wissen, dass er kein Glaukom bekommt, tun Sie sich leichter. Dann machen Sie es viel eher. Das machen wir auch. Wenn Sie merken, Sie bekommen ein Problem mit dem Druck, dann hören Sie auf.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Mayer noch einmal.

**Herr Dr. Mayer:** Ich wollte zur Nebenwirkung Glaukom nachfragen: Wie sehr ist das beherrschbar durch begleitende Augentropfen? Können Patienten davon profitieren? Offensichtlich kann man diese Nebenwirkung durch Kotherapie beherrschbar machen.

**Herr Prof. Dr. Hoerauf (DOG):** Das ist in der Regel ganz gut beherrschbar. Es gibt wenige Fälle, die bezüglich des Glaukoms operiert werden müssen. Aber Sie haben eine Patientengruppe, die älter ist und die ihre Tropfen von der Compliance her nicht optimal anwenden kann. – Das ist das eine Problem.

Das zweite Problem ist die Zentralvenenthrombose. Über diese Indikation sprechen wir heute. Ozurdex ist für Venenast- und Zentralvenenthrombose zugelassen. Ein Hauptrisikofaktor für die Zentralvenenthrombose ist Hypertonus, Diabetes und Glaukom. Wir haben nicht wenige Patienten mit einem zugrunde liegenden Glaukom. Das heißt, die können solche Drucksteigerungen nicht ab. Wenn ein gesunder Sehnerv einen Druck von 25 mmHg oder 28 mmHg eine Zeitlang gut aushalten kann,

würde ein durch Glaukom vorgeschädigter Sehnerv bei mir gar nicht in diese Klassifikation fallen. Hier versuche ich es erst gar nicht mit Ozurdex, weil ich eine Drucksteigerung befürchten müsste und möglicherweise eine Nervenfaserschicht verliere und das Risiko eines Gesichtsfelddefekts eingehe.

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

**Herr Nickel:** Sie sagten gerade, dass es durchaus Patienten gibt, die die VEGF-Inhibitoren nicht vertragen bzw. bei denen das nicht infrage kommt, und daraufhin das Ozurdex angewendet wird. Gibt es eine Quantifizierung dieser Patientengruppe?

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

**Herr Prof. Dr. Bornfeld (DOG):** Nein, es gibt vorläufige Zahlen. Man kann es nicht gut sagen. Ich schätze, ein Viertel Nicht-Responder.

**Herr Prof. Dr. Hoerauf (DOG):** Es gibt keine einzige Studie, die schaut, wie viele Nicht-Responder mit welchem Verfahren besser angesprochen haben. Das gibt es genauso gut, wenn man Eylea verwendet und auf Lucentis schwenkt und eine Wirkung hat. Oder umgekehrt, Sie verwenden Lucentis, und nach drei Injektionen merken Sie, der Patient spricht nicht an. Sie verwenden Eylea, er spricht an. Es gibt schon eine gewisse Heterogenität. Lucentis und Eylea sind unterschiedlich, wie Sie wahrscheinlich wissen. Das eine ist das Fragment eines Wachstumsfaktors, das andere hat zwei Wachstumsfaktoren. Beim Dexamethason haben Sie wieder einen anderen Wirkansatz. Es gibt keine einzige Studie, die das untersucht. Das wäre total spannend und ganz wichtig.

**Herr Prof. Dr. Bornfeld (DOG):** Diese Daten gibt es nicht. Deswegen habe ich auch etwas gezögert. Wir sind zurzeit in den Fachgesellschaften sehr bemüht, Studien auf den Weg zu bringen, die diese Switcher – wie man es salopp nennen könnte – untersuchen, ob das sinnvoll ist, wie sinnvoll es ist und welche man identifizieren kann. Aber mit harten Daten kann man Ihre Frage nicht beantworten. Das wäre sehr aus dem Bauch heraus, und das hilft auch nichts. Es gibt keine harten Daten.

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

**Frau Dr. Grell:** Wenn man rein formal die Fachinformation zu Lucentis ansieht, findet sich unter „sehr häufig“: Steigerung des Augeninnendrucks. Ist das völlig überaltert, gibt es das nicht mehr?

**Herr Prof. Dr. Bornfeld (DOG):** Nein, das ist die akute Steigerung. Wenn Sie in das geschlossene System des Auges, das sehr hart ist, wo Sie kaum etwas hineininjizieren können, 0,05 ml injizieren, steigt der Druck für 20 Minuten an. Das ist immer so, das hat nichts mit dem chronischen Glaukom zu tun. Das ist eine chronische Abflusshinderung des Trabekelwerks. Das sind zwei unterschiedliche Paar Schuhe. Die kurzzeitige Drucksteigerung würde man bei einem Glaukumpatienten vorsichtig sehen, ist aber nicht wirklich ein Problem.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Weitere Fragen dazu? – Herr Mayer, bitte.

**Herr Dr. Mayer:** Wenn sich keiner meldet, darf ich noch einmal. – Ich habe noch eine Frage zu den Respondern. In den Aflibercept-Studien und den Ranibizumab-Studien hatten zwischen 10 und 20 Prozent in den drei Monaten keine Visusverbesserung bzw. teilweise eine -verschlechterung. Das würde man als Non-Responder bezeichnen. Ist das richtig?

**Herr Prof. Dr. Hoerauf (DOG):** Anhand des Visus alleine können Sie es nicht festmachen. Der Visus ist nur das Kriterium: Wie viel steckt in den Photorezeptoren noch drin, was können die noch leisten? Wenn Sie längere Zeit ein Ödem belassen, nimmt dieser Restvisus ab. Nehmen wir an, der Patient sieht 20 Prozent. Sie injizieren. Nach drei Injektionen bleibt er bei 20 Prozent. Dann ist er vielleicht funktionell ein Non-Responder, aber er kann morphologisch ein Responder sein. Das heißt, Sie bekommen das Ödem weg, und die Photorezeptoren gehen in den nächsten Monaten nicht auf 10 oder 5 Prozent Leseleistung über. Sie erhalten die Funktion, und das ist der Gewinn. Das wäre für mich kein Non-Responder.

Ein Non-Responder wäre für mich ein morphologischer Non-Responder. Für funktionelle Non-Responder gibt es mehrere Ursachen, einmal: Die Photorezeptoren haben schon einen Schaden, oder: Der Patient entwickelt oder hat eine Ischämie, das heißt eine schlechte Durchblutung des Netzhautzentrums. Das muss man auseinanderhalten. Oft ist der Gewinn in der AMD-Therapie die Stabilisierung. Es ist nicht unbedingt der funktionelle Zugewinn an Buchstaben. Wenn Sie verlieren – das ist auch in der Posologie von Lucentis so –, injizieren Sie wieder, damit Sie wieder den Visus erreichen, den Sie im Ausgang hatten. Wenn es nicht mehr der Fall ist, dass der Patient trotz Injektion wieder auf den Ausgangvisus kommt, müssen Sie jedes Mal genau schauen: Woran liegt es? Ziel ist aber erst einmal die morphologische Verbesserung, damit die Photorezeptoren nicht in ihrer Funktion weiter leiden. Dieses Intervall ist bei einer Zentralvenenthrombose oder einem Venenverschluss deutlich länger – Gott sei Dank – als bei einer exsudativen Makuladegeneration. Da geht dieser Prozess sehr viel schneller. – Ich weiß nicht, ob ich Ihre Frage beantwortet habe.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Eine Nachfrage, Herr Mayer.

**Herr Dr. Mayer:** Wie ist das letztendlich für den Patienten spürbar? Wäre das verzögert, dass er später die Verschlechterung von irgendwelchen Parametern hätte?

**Herr Prof. Dr. Hoerauf (DOG):** Der Patient würde funktionell in den kommenden Monaten eine Verschlechterung erleiden. Das können Sie ganz gut sehen. Wenn Sie die Patienten morphologisch nicht gut halten, geht es schrittweise herunter. Sie können immer wieder schön spritzen. Aber wenn Sie das Rezidiv zu lange tolerieren, werden die schlechter. Das geht auch aus einigen Studien hervor. Greifen wir zum Beispiel auf die GENEVA-Daten des Ozurdex zurück. Da gab es eine Therapiegruppe, die teilweise 16 Monate nicht behandelt wurde, weil sie eine Kontrollgruppe war. Die steigen auch noch an, aber lange nicht so gut wie die sofort Behandelten. Es gibt mehrere Studien, die das zeigen. Das heißt, Sie haben strukturell eine morphologische Verbesserung, aber einen Funktionsverlust, der dann irreversibel ist.

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

**Herr Dr. Bussfeld (Bayer Vital):** Herr Hoerauf hat das vorweggenommen, was ich sagen wollte. Ein Nichtansteigen des Visus heißt nicht, dass es ein Non-Responder ist. Diese Patienten können durch die Therapie auf ihrem Visus gehalten werden. Bei einem Non-Responder würde der Visus im Rahmen dieser Studien rapide abfallen.

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

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ich habe eine Frage an die DOG. Wenn ich richtig gelesen habe und nach meiner Erinnerung richtig zuordne, haben Sie in Ihrer schriftlichen Stellungnahme ge-

sagt, ein Zusatznutzen im direkten Vergleich zwischen Aflibercept und Ranibizumab ist aus klinischer Sicht nicht belegt, Sie unterstellen aber eine gleich gute Wirksamkeit. Ist das denn klinisch belegt?

**Herr Prof. Dr. Hoerauf (DOG):** Das haben Sie selber treffend beschrieben. Es gibt keine Head-to-Head-Studie. Wir haben auch die Dreimonatsdaten nicht. Die sind nicht verfügbar. Das heißt, wir können gar nicht vergleichen, wie viele Responder und Non-Responder da sind. Wir können das im Moment nicht ableiten.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Das ist im Prinzip das, was Novartis in seiner Stellungnahme adressiert hat. – Herr Nickel.

**Herr Nickel:** Das Anwendungsgebiet sagt: Visusbeeinträchtigungen aufgrund eines Makulaödems aufgrund eines Zentralvenenverschlusses. Wir hatten uns gerade über die Non-Responder unterhalten. Die Patienten hatten schon eine Visusbeeinträchtigung. Das heißt, sie haben einen schlechteren Visus. Ist es wirklich richtig, die Patienten, die ihren Visus nicht verbessern, nicht als Non-Responder zu betrachten?

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

**Herr Prof. Dr. Bornfeld (DOG):** Natürlich. Man muss den Spontanverlauf dagegenhalten. Wenn Sie einen Zentralvenenverschluss haben und nichts tun, ist die Prognose in der Regel miserabel schlecht, jedenfalls wenn eine Visusverschlechterung eingetreten ist. Das heißt, auch der Erhalt des Visus ist eine Verbesserung der morphologischen Situation, die das Potenzial hat, dass man eine weitere Verbesserung bekommt, die Monate später kommen kann, was man aus zahlreichen Erkrankungen, die zu einem Makulaödem führen, weiß. Dies ist zweifellos ein Responder. Auch der stabile Visus ist ein Therapieerfolg.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ist das okay? – Herr Mayer.

**Herr Dr. Mayer:** Nicht so ganz. Denn die EMA hat in beiden Zulassungsdossiers, zu Aflibercept und zu Ranibizumab, nach drei Monaten den Cut gemacht. Sie sagen, wenn sich der Visus nach drei Anwendungen nicht stabilisiert hat, dann keine weiteren Injektionen. Sie stellen nicht auf das Makulaödem ab, sondern sagen: Uns reicht allein die Visusbeeinträchtigung, unabhängig davon, ob es potenziell, wie Sie sagen, schneller bergab geht, wenn das Makulaödem nicht kleiner wird, trotz Visusstabilisierung. Oder habe ich es falsch verstanden? Die EMA sagt doch, man bekommt initial vielleicht eine Verbesserung oder keine Verschlechterung mehr, und nur wenn dieses Niveau innerhalb der ersten zwölf Wochen gehalten wird, darf weiter injiziert werden, mit Abstandsvergrößerung oder mit anderer Applikationsfrequenz, ohne das Makulaödem zu berücksichtigen.

**Herr Prof. Dr. Hoerauf (DOG):** Das ganze Thema Responder/Non-Responder ist sehr verwirrend. Für uns ist ein Responder jemand, der anatomisch reagiert. Das ist für uns die Voraussetzung. Es gibt verschiedene Gründe, wenn jemand von der Funktion her nicht ansteigt. Es ist für uns ein Therapieerfolg, wenn ein Patient in den morphologischen Kriterien besser wird. Wenn er trotzdem einen Funktionsverlust erleidet, kann es teilweise zum Therapieabbruch führen, weil wir sehen: Das hat eine ganz andere Ursache, das können wir mit Anti-VEGF gar nicht beeinflussen. Das grundsätzliche Problem liegt im Verständnis Responder/Non-Responder. Es gibt viele Studien, die darauf hinweisen, die korrekterweise im Dossier ganz gut zitiert wurden: Morphologie geht vor Funktion. Das dauert nur länger als bei der AMD. Aber wir wissen, unsere Aufgabe ist es, möglichst früh die morphologischen Veränderungen zu behandeln, dass es gar nicht erst zu dem treppenförmigen Visusverlust kommt.

Denn sonst haben Sie über das Jahr gesehen hohe Therapiekosten, aber sie sind umsonst. Denn die Patienten verlieren auf Dauer doch den Visus, nur weil Sie ein oder zwei Injektionen zu wenig machen, um die Makula trocken zu halten. Das ist die Erfahrung, die das zeigt, wenn die Patienten immer wieder ein zu großes Intervall dazwischen haben. Dann bekommen Sie sie nicht mehr auf den Ausgangsvisus. Dafür waren die Zulassungsstudien aber nicht designt.

**Herr Prof. Dr. Bornfeld (DOG):** Vielleicht kann man es so erklären: Wenn Sie das Ödem wie eine Ziehharmonika auf- und zugehen lassen, kommen Sie nicht mehr zum Ausgangszustand zurück; vielmehr erleiden die Makula und die Netzhaut morphologische Schäden, wenn es quasi immer auf- und zugeht. Wenn Sie diesen Zyklus mehrfach gemacht haben, haben Sie am Ende zwar eine Reduktion des Makulaödems, aber die strukturelle Integrität der Photorezeptoren ist darüber kaputtgegangen. Somit besteht das Ziel durchaus darin, das nicht passieren zu lassen, sondern das Ödem wegzubekommen und auch wegzubehalten und nicht wieder auftauchen zu lassen, zu reagieren, damit es wieder weggeht. Die Funktion folgt der Morphologie, und das kann manchmal dauern.

**Herr Nickel:** Sie sprechen die ganze Zeit von den morphologischen Eigenschaften des Auges, die Sie behandeln. Im EPAR wird ausschließlich auf die funktionellen Gegebenheiten abgestellt. Jetzt ist meine Frage, ob Ihre Erkenntnisse relativ neu sind und deshalb im EPAR nicht beachtet wurden oder woran es möglicherweise liegt, dass beim Anwendungsgebiet rein auf die funktionelle Beschaffenheit abgestellt wird.

**Herr Prof. Dr. Bornfeld (DOG):** Das ist publiziert. Wir haben es in dem Literaturverzeichnis, das der Stellungnahme beigefügt ist, zitiert. Wenn ich es richtig im Kopf habe, ist es die Nummer 7. Das ist insbesondere die Langzeitbeobachtung in der RETAIN-Studie, wenn ich es richtig im Kopf habe, die eindrucksvoll gezeigt hat, dass es dort eine klare Korrelation gibt, auch wenn das so nicht eingeflossen ist. Das ist aber publiziert und auch dokumentiert. Es ist in der Stellungnahme zitiert.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Weitere Fragen zu diesem Komplex? – Herr Mayer.

**Herr Dr. Mayer:** Ich habe abschließend eine Frage zu Respondern und Non-Respondern. Sehe ich es richtig, dass man es so bezeichnen könnte: Das Morphologische ist ein Surrogat für die Funktion? Die Studie – die Literaturstelle 7 kenne ich nicht – stellt den Zusammenhang zwischen morphologischer Stabilisierung und Verbesserung sowie der prolongierten Visusverschlechterung oder -beeinträchtigung her? Für uns oder für das IQWiG wäre relevant, zu sagen: Wir haben Responder und Non-Responder auf der Ebene des morphologischen Ansprechens. Das könnte ein Surrogat für ein nicht so schnelles Voranschreiten der Visusverschlechterung sein.

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

**Herr Prof. Dr. Bornfeld (DOG):** Ja, so ist es. Die Morphologie ist in der Tat etwas, was man mittlerweile sehr gut detektieren kann; das kann man sehr gut messen. Die Erholungszeit der Netzhaut ist lang. Das wissen wir aus vielen Erkrankungen. Wenn Sie bei zahlreichen Erkrankungen, nicht nur beim Makulaödem beim Zentralvenenverschluss, die ideale Form wiederhergestellt haben, dann kann die Erholung der Netzhaut lange auf sich warten lassen. Somit betrachten wir zuerst die Form, die Morphologie, und sehen das als Erfolg an und wissen, dass der funktionelle Erfolg später kommen kann.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Gehrig als themenbezogener Patientenvertreter, bitte.

**Herr Dr. Gehrig:** Ich höre von Morphologie. Gehe ich recht in der Annahme, dass damit die regelmäßige Durchführung des SD-OCT gemeint ist, und wenn ja, in welchen Häufigkeiten, in welchen Frequenzen bei dem hier vorliegenden Anwendungsgebiet?

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

**Herr Prof. Dr. Bornfeld (DOG):** SD-OCT ist der Standard. Das ist eine etablierte und weitverbreitete und überall verfügbare Methode des OCT. OCT ist – für diejenigen, die es nicht kennen – die Optische Kohärenztomografie, die es gestattet, mit einem Laser eine Art Schnittbild zu erzeugen, sodass wir heutzutage eine exzellente Auflösung haben und die Netzhaut sehr gut sehen können. Wir würden mittlerweile in der Tat vorschlagen, das bei den Kontrollen als OCT zu machen. Wir würden die Angiografie in der Kontrolle für verzichtbar halten und das SD-OCT in den Vordergrund stellen. Es gibt, wie Sie wissen – vielleicht sprechen Sie darauf an –, ein Problem in der Abbildung im EBM. Aber das ist ein anderes Problem. Wenn man das von den Studiendaten hier sieht, ist das OCT die Methode der Wahl, um die Zunahme oder Abnahme, die Besserung oder Nichtbesserung zu detektieren.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Die Problematik EBM hatten Sie auch in Ihrer Stellungnahme adressiert. – Beantwortet das Ihre Frage, Herr Gehrig?

**Herr Dr. Gehrig:** Ja. – Ich bitte allerdings um die Beantwortung der Zusatzfrage: In welchen Abständen führen Sie das OCT in diesem Anwendungsgebiet durch? Wie bei der feuchten AMD auch, in Vierwochenabständen?

**Herr Prof. Dr. Bornfeld (DOG):** Ja, monatlich.

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

**Frau Eckhardt:** Ich habe eine Frage, die Bezug zu den Fragen von Herrn Mayer und Herrn Nickel zu den morphologischen Kriterien hat. Wenn ich es richtig verstanden habe, merkt der Patient das erst einmal nicht. Er merkt, wie ausgeführt worden ist, die Erkrankung an und für sich erst zu einem relativ späten Zeitpunkt. Wenn ich das jetzt als Surrogat tituliere, stellt sich die Frage: Wie relevant ist das für den Patienten? Deswegen würde ich doch noch nachfragen. Wenn ich Sie richtig verstanden habe, sehen Sie es schon als validiert an, dass es Auswirkungen auf die späteren Folgen hat. Oder ist das noch infrage zu stellen?

**Herr Prof. Dr. Hoerauf (DOG):** Vorhin kam die Bemerkung, dass die Patienten das relativ spät merken. Das ist sehr unterschiedlich. Die meisten Patienten merken eine Zentralvenenthrombose relativ schnell und zügig, durch Handbewegung auf einem Auge. Denn es ist eine Visusherabsetzung mit signifikantem Gesichtsfeldverlust. Es gibt aber auch Patienten – das finden Sie manchmal auch bei jungen Patienten –, die an einem Auge eine Netzhautablösung haben und relativ resistent sind. Sie reiben irgendwann ihr gesundes Auge und merken: Hoppla, ich sehe mit dem anderen Auge schlechter. Die Bemerkung zielt vermutlich darauf ab. Die meisten Patienten mit einem Zentralvenenverschluss, der zu einer signifikanten Sehverschlechterung führt, sehen wir relativ früh. Ich fand, dass das vorhin falsch herüberkam. Einen Gefäßverschluss, einen Zentralvenenverschluss registrieren die Patienten sehr früh.

Zweitens. In den Studien wird der Visus erfasst. Der Visus ist ein sehr variables Kriterium. Aber die Patienten kommen teilweise schon zu mir, wenn sie das Rezidiv merken. Sie lesen genau die gleiche Zeile, aber sie sagen: Mein Kontrastsehen ist in der letzten Woche deutlich schlechter geworden. Ich

sehe im Dunkeln signifikant schlechter, und meine Metamorphopsien, die Verbiegung gerader Linien, nehmen erheblich zu. Dabei können sie genau die 40 Prozent zusammensuchen, die sie das letzte Mal zusammengesucht haben. Deswegen finde ich den Visus ein schlechtes Kriterium. Die Patienten merken etwas, aber sie können das nicht zeilenmäßig festmachen. Sie merken jedoch, dass sie auf diesem Auge schlechter sehen. Kontrastsehen ist eines der Dinge, die bei Makulaerkrankungen am deutlichsten ansprechen. Die Patienten merken sofort eine Verschlechterung.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Fragen dazu? – Herr Bussfeld, bitte.

**Herr Dr. Bussfeld (Bayer Vital):** Noch eine kurze Bemerkung zu der Bedeutung der Morphologie im Zusammenhang mit dem Visus im Label von Eylea. Die EMA hat auch bei Eylea das morphologische Thema aufgenommen. Bei Eylea kann im Verlaufe der Behandlung die Injektionsfrequenz an die individuelle Situation des Patienten angepasst werden. Dabei spielen sowohl visuelle als auch morphologische Kriterien eine Rolle. Die EMA hat hier die Bedeutung der morphologischen Kontrollen in dem Label unterstrichen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann müssten wir auf die anderen in Rede stehenden Aspekte eingehen. – Herr Mayer.

**Herr Dr. Mayer:** Ich wollte auf die Patientenpopulation eingehen. Sie hatten gesagt, es seien eher 9.000 oder 10.000 bis 21.000. Ich würde gerne das IQWiG fragen, wie es dazu steht.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Wieseler, können Sie spontan etwas dazu sagen? Ich glaube, das müsste man nachrechnen.

**Frau Dr. Wieseler:** Das würden wir uns noch einmal in Ruhe mit den neuen Daten anschauen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Dann auch die Kostenaktualisierung?

(Frau Dr. Wieseler: Ja!)

Ich meine, das kann man nachrechnen. Das ist relativ simpel.

Ich will, weil es für meine Entscheidung und für meine Entscheidungsfindung als Person ganz wichtig ist, eine Frage stellen, die ich eben schon einmal gestellt habe, die von keinem anderen Fragesteller so aufgegriffen worden ist. Wir haben die Feststellung, dass offensichtlich im konkreten Fall weder Aflibercept noch Ranibizumab zulassungsgemäß eingesetzt worden sind, weil in kürzeren Abständen injiziert worden ist. Wir haben aber unwidersprochen die Aussage im Raume stehen, dass trotz des Sachverhalts der nichtzulassungsgemäßen Anwendung die Praxis in der augenärztlichen Therapie ist, dass 2, 3, maximal 4 Prozent der hier in Rede stehenden Patientenpopulation, egal wie groß sie auch ist, für eine Behandlung mit Dexamethason in Betracht kommt. Das haben wir eben bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie diskutiert.

Ich will das hier ausdrücklich festhalten und darum bitten, dass, wenn das jemand anders sieht, als es hier vorgetragen worden ist, das hier noch einmal erklärt und zu Protokoll gegeben wird. Denn für mich ist die Frage – das sage ich an dieser Stelle – schon von Bedeutung, ob etwas, das tatsächlich möglicherweise nur für 2 oder 3 oder 4 Prozent der Patienten in Betracht kommt, zweckmäßig im Sinne einer zweckmäßigen Vergleichstherapie ist oder nicht. Das hat nicht nur einen theoretischen Wert, sondern es hat auch einen Wert, wenn ich die Neuordnung des § 35a SGB V und der Preisbildungsmechanik anschau und sage: Wenn es keinen Zusatznutzen gibt, dann muss ich auf die billigste zweckmäßige Vergleichstherapie herabfallen. Ich erkläre das deshalb ausdrücklich, weil mir an

dieser Stelle die Diskussion bislang auch auf den Bänken relativ dünn war. Es ist dann relativ schwer, zu sagen: Es gibt 2 oder 3 Prozent, für die das geeignet ist; deshalb sind diese 2 oder 3 Prozent der Maßstab.

Deshalb bitte ich ausdrücklich mit Blick auf die Bänke, Patientenvertretung, wenn an dieser Aussage – ich will gar nicht verifizieren, ob es 2 oder 4 Prozent sind – irgendwelche Zweifel bestehen, das an dieser Stelle zu adressieren, weil das später im Verfahren sicherlich eine entscheidende Rolle spielen wird, jenseits der Frage: Wie bewerten wir den Zusatznutzen? Die Frage, was nämlich am Ende als zVT in Betracht kommen kann, ist für mich fast wichtiger als die Frage des Zusatznutzens. Denn da werden sich am Ende die wesentlichen Entscheidungen im nachgelagerten Prozess festmachen. Ich sehe, dass das allseits so zur Kenntnis genommen wird. Ob es akzeptiert wird, ist etwas anderes. – Herr Mayer, bitte.

**Herr Dr. Mayer:** Ich wollte nachfragen. Das war jetzt ein Statement von Ihren Untersuchungen. Ich kenne diese 4 Prozent nicht, die das gezeigt haben. Es gab damals einen Grund, warum wir das als zVT genommen haben. Ich war zu diesem Zeitpunkt nicht dabei. Ich kann mich nicht erinnern, aber ich kann es nachlesen. Diese Daten müssen wir selber rekapitulieren; denn es sind unsere Versorgungsdaten. Wir müssen versuchen, dem nachzugehen. Wo sind die Daten einsehbar, und wie alt sind sie? Bestätigt die DOG diese Daten, dass es wirklich in dieser Größenordnung ist?

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

**Frau Appelrath (Bayer Vital):** Das passt jetzt nicht mehr ganz in den Kontext zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Das bezog sich nur auf die Anzahl der Patienten in diesem Indikationsgebiet. Ein kleiner Kommentar. Es sind keine völlig neuen Daten, die wir vorgebracht haben. Es ist im Grunde genommen, dass wir eine Schätzung vorschlagen, da wir dem IQWiG zustimmen, dass es eine Überschätzung ist. Es ist im Grunde genommen nur ein pragmatischer Vorschlag, wie wir die tatsächliche Patientenpopulation besser abbilden können, wieder in Form einer Spanne, die entsprechend größer ist. Wir haben im Grunde genommen nur eine Untergrenze vorgeschlagen. – Das vielleicht nur als Ergänzung dazu.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Da hat Frau Wieseler auch gesagt, das kann man rechnen. Darüber brauchen wir uns nicht zu zanken.

(Frau Appelrath (Bayer Vital): Genau!)

Die wichtigen Punkte sind die Fragestellungen: Wie sieht die zVT aus, und was ist daraus an Zusatznutzen ableitbar? – Herr Dintsios.

**Herr Dr. Dintsios (vfa):** Ich möchte das aufgreifen, was Sie vorhin kommentiert haben, Herr Hecken. Bei mir hat sich durch die Ausführungen der entsprechenden Kliniker ein anderer Eindruck eingestellt. Ich gehe davon aus, wenn ich das richtig interpretiere, dass das Dexamethasonimplantat nicht einmal in der ersten Linie relevant ist, sondern wenn überhaupt, eher als Zweitlinienintervention. Es ist nicht einmal der 4-prozentige Versorgungsanteil, den Sie hier manifestieren. Ich denke, auch in der Reihenfolge spielt das eine Rolle. Ist das so, oder habe ich einen falschen Eindruck gewonnen, dass diejenigen, die eventuell bei Ranibizumab oder Aflibercept letztendlich versagen, dann erst zu dem Dexamethasonimplantat geführt werden? Wir haben selber auch eine Literaturrecherche gemacht. Es gibt einige Evidenz dafür, dass in anderen Ländern das Dexamethasonimplantat nicht als gleichwertig angesehen wird. Ich habe in unserer Stellungnahme Schottland – Sie wissen, die Schotten sind geizig – als Beispiel genannt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Das mit den Schotten weiß ich nicht, weil das nicht evidenzbasiert nachgewiesen ist.

(Heiterkeit)

Historisch ist das zwar belegt, aber wir hatten hier schon etwas zu historischen Vergleichen gesagt. Ob das so ist, wie Sie sagen, dass wir eher von der Zweitlinie ausgehen können, sollen, müssen, wird sich ein Stück weit ergeben auf der Basis der Zahlen, die eben angefragt wurden, die zugesagt worden sind. Was bleibt, ist aber auf alle Fälle, dass beide neuen Wirkstoffe durch die kürzeren Zeiten zwischen den Anwendungsturnussen auf alle Fälle außerhalb der Zulassung der Arzneimittel angewandt werden. Vor diesem Hintergrund ist es für mich schon von Relevanz, wie man die Dinge am Ende sortiert. Mir kommt es im Augenblick gar nicht auf die Frage an: Was ist Erst-, was ist Zweitlinie?, sondern auf die Frage: Habe ich eine hinreichende Patientenpopulation, die das Dexamethason als zweckmäßige Vergleichstherapie in der hier konkret zur Beurteilung anstehenden Situation rechtfertigt, ja oder nein? Denn wenn man das verneinen müsste, sind die Grundlagen für die Erstattungsbetragsverhandlungen ganz andere – obgleich das hier keine Rolle spielt; das wissen Sie ja. Aber trotzdem müssen wir Klarheit dafür schaffen, damit wir im Beschluss von der korrekten zVT ausgehen. – Herr Hoerauf.

**Herr Prof. Dr. Hoerauf (DOG):** Ich wollte nur noch kurz betonen: Die Zahlen mit den 4 Prozent kenne ich nicht. Das Ozurdex wird durchaus eingesetzt. Es entscheiden aber viele andere Dinge wie zum Beispiel, ob Patienten in so engmaschigen Intervallen wiederkommen. Wenn Sie eine Therapie zur Verfügung haben wie das Ozurdex, das zumindest vier bis fünf Monate wirkt, kommen Patienten einfach nicht wieder oder kommen viel zu spät wieder. Wenn Sie alle notwendigen Verlaufskontrollen bei einer Anti-VEGF-Therapie zusammenrechnen, mit Injektionskontrolle am nächsten Tag, dann sind das 25 bis 30 Besuche. Für Patienten, die nicht motorisiert sind, im ländlichen Umfeld leben, mag es Probleme geben, zu kommen. So kann es sein, dass Sie sich auf diesem Weg für eine andere Therapie entscheiden, bevor so jemand gar nicht therapiert wird. – Das ist das eine.

Die Daten, auf die Sie zurückgreifen wollen, wird es Ende des Jahres geben. Zumindest haben Sie zwischen Anti-VEGF und Ozurdex Ende des Jahres einen direkten Vergleich mit zwei randomisierten Studien. Dann können Sie zumindest auf Lucentis vs. Ozurdex zurückgreifen, während die Studie für Bayer und Eylea aussteht.

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

**Herr Nickel:** Ich hatte Herrn Hoerauf und Herrn Bornfeld vorhin so verstanden, dass es gar nicht um den Unterschied zwischen einer First- und einer Second-Line-Therapie zwischen Ranibizumab und Dexamethasonimplantat geht. Sie sagten wirklich, dass Ozurdex bei den Patienten angewendet wird, bei denen ein VEGF-Inhibitor nicht infrage kommt. Sie hatten gerade selber gesagt, da gibt es verschiedene Unterschiede. Vielleicht klären Sie uns da noch auf.

**Herr Prof. Dr. Hoerauf (DOG):** Wir haben die First-Line-Bewertung absichtlich herausgenommen, weil es keine Head-to-Head-Studien gibt. Es gibt verschiedene Implikatoren, die Sie hinführen zu einer individualisierten Therapie. Das ist uns auch echt wichtig. Sie wollen einen Therapieerfolg für den individuellen Patienten, der vor Ihnen sitzt. Wir können und wollen in unserer Stellungnahme nicht den Leuten eine First-Line-Therapie vorschreiben, wenn so viele andere Faktoren eine Rolle spielen, um den Patienten optimal zu versorgen. Ist ein Patient schon pseudophak, das heißt, ist er kataraktoperiert, kann er durch das Ozurdex keinen Katarakt mehr entwickeln. Hat er kein Glaukom, dann ist es ein gangbarer Weg. Wenn Sie sehen, es ist ein Patient, der möglicherweise die Kontrolluntersu-

chungen nicht einhalten kann, ja. Aber auch von den Studien, die wir bis jetzt kennen, zumindest von den Ergebnissen, die sich halbwegs vergleichen lassen, erreichen Anti-VEGF-Präparate deutlich bessere Ergebnisse. Ich vermute, das wird sich in den vergleichenden randomisierten Studien bestätigen. Wenn die Ergebnisse der Head-to-Head-Studien besser sind, dann könnte es tatsächlich zu einer First-Line-Bewertung kommen, aber jetzt noch nicht.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wir haben jetzt eine ganze Reihe von Wortmeldungen. Frau Dietze hat ihre Stimme wiedergefunden.

**Frau Dr. Dietze (Bayer Vital):** Ich möchte mir die Anmerkung erlauben, dass neben den ganzen medizinischen Aspekten, die den großen Block ausmachen, wir aus rechtlicher Sicht die Sache gematcht haben und nach geltender Rechtslage finden, beide zweckmäßigen Vergleichstherapien müssen gleichwertig und austauschbar sein. Diesbezüglich würde ich gerne, wenn es für Sie in Ordnung ist, an Herrn Hieke weiterreichen, der sich auch gemeldet hat, um dazu Stellung zu nehmen.

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

**Herr Dr. Hieke (Bayer Vital):** Herr Hecken, Sie haben bereits die jüngste Änderung der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung aufgegriffen. Die hat sich genau mit dieser Thematik beschäftigt: Auswahl mehrerer zVT durch den G-BA. Zum einen, was unmittelbar aus dem Wortlaut der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung hervorgeht: Als zVT kann nicht bereits dann eine Therapie eingestuft werden, nur weil sie zugelassen und erstattungsfähig ist, sondern darüber hinaus gibt es weitere Voraussetzungen, die zu beachten sind. Es muss sich um „Standards“, eine Standardtherapie handeln. Das findet sich auch so auf der Website des G-BA, völlig zu Recht. Weiter heißt es in der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung: Die Therapie muss sich in der „praktischen Anwendung bewährt“, also durchgesetzt haben. Es muss sich bei ihr damit um eine Therapie handeln, die regelhaft, also typischerweise zur Anwendung kommt. Denn nur dann ist eine Nutzenbewertung, also ein Vergleich dieser Therapie mit einer neuen Therapie, überhaupt aussagekräftig. Was aus der jüngsten Änderung der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung auch noch deutlich wird: Wenn mehrere Therapien als zweckmäßige Vergleichstherapien eingestuft werden sollen, bedarf es einer vergleichenden Betrachtung dieser Therapien.

So heißt es etwa in der Gesetzesbegründung: Der Gemeinsame Bundesausschuss kann „im Einzelfall mehrere Alternativen zur Auswahl bestimmen. Dies ist ... jedoch nur dann möglich, wenn“ es sich bei den „in Frage kommenden Therapien“ um „im Übrigen gleichwertige Alternativen“ handelt. Die Therapien müssen – so der Gesetzgeber weiter – „aus medizinischen und Evidenzgesichtspunkten“ „gleichermaßen als Therapiestandard anzusehen“ sein. Das heißt, die Therapien müssen aus medizinischer Sicht gleichwertig und damit regelhaft austauschbar sein.

Für mich als zugegebenermaßen medizinischem Laien haben die Ausführungen der anwesenden Mediziner nicht danach geklungen, als ob wirklich eine Austauschbarkeit und eine Gleichwertigkeit vorliegen. Ich persönlich konnte nicht erkennen, dass sie aus Sicht der Ärzte und Patienten tatsächlich den gleichen medizinischen Stellenwert haben.

Zudem möchte ich den Bogen ein bisschen weiter spannen und den G-BA bitten, die generelle Bedeutung der vorliegenden Fragestellung im Blick zu behalten. Denn es droht durchaus eine Aufweichung der Kriterien für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Damit könnte es zugleich zu einer Entwertung des Prädikats des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie kommen. Dies gilt insbesondere dann, wenn man sich aus dem Strauß der zugelassenen erstattungsfähigen Therapien in einem Anwendungsgebiet eine Therapie seiner Wahl heraus-

picken kann, ohne sich zukünftig davon leiten zu lassen, dass diese Therapie zum Standard gehört und dass diese Therapie aus medizinischer Sicht gleichwertig zu den übrigen Optionen ist, genauso wie es unseres Erachtens bei Dexamethason vorliegend nicht der Fall ist.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Sie können davon ausgehen, dass der Gemeinsame Bundesausschuss zum Zeitpunkt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie davon ausgegangen ist, dass die Voraussetzungen, die Sie skizziert haben, die in unserer Verfahrensordnung und in der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung, wie sie auf unserer Website dargestellt sind, vorliegen. Deshalb haben wir gerade diskutiert, ob sie vorliegen. Sie können davon ausgehen, dass wir gerade bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine willkürlichen Entscheidungen treffen. Deshalb war das, was ich eben an Nachfragen gestellt habe, für mich von Relevanz.

Sie müssen auch berücksichtigen, dass – was für mich als Juristen erstaunlich ist; denn mir fehlt an manchen Punkten der tiefer gehende medizinische Sachverstand – das, was die Herren Fachärzte hier vorgetragen haben, ein bisschen daran krankt, dass man über das zugelassene Anwendungsgebiet, was die Applikationsfrequenzen angeht, hinausgegangen ist. Das heißt, für die zweckmäßige Vergleichstherapie von Novartis gegen das hier in Rede stehende Arzneimittel liegt für die Applikationsfrequenzen keine Zulassung vor. Die Zulassung ist die erste Voraussetzung für eine zweckmäßige Vergleichstherapie.

Deshalb ist die Welt wie im Medizinischen auch im Juristischen nicht so einfach. Wir haben es mit Grautönen und Abstufungen von Grautönen zu tun. Wenn wir auf der einen Seite eine zulassungskonforme Anwendung in beiden Bereichen hätten und auf der anderen Seite evident wäre, dass das andere nichts bringt, wäre die Welt relativ simpel. Aber wir vergleichen hier ein Stück weit Äpfel mit Birnen. Herr Dr. Vöcking hat das eben schon adressiert. Die Frage ist freundlicherweise von Herrn Bornfeld beantwortet worden, mit der gebotenen Zurückhaltung – deshalb haben wir das im Protokoll kursiv gedruckt –, dass im Prinzip über die Zulassung hinaus – untechnisch gesprochen: off label – in engeren Applikationsfrequenzen injiziert wird.

Insofern ist das eine ganz spannende Frage. Aber die kann man nicht einfach beantworten, indem man auf die Internetseite schaut. Dafür braucht man wirklich Patientendaten, bezogen auf die generische zweckmäßige Vergleichstherapie. Man braucht dann, glaube ich, die Frage nicht mehr zu diskutieren: Wie ist der Injektionsrhythmus? So päpstlich sind wir am Ende möglicherweise gar nicht. Für mich ist aber entscheidend: Was sind die Ausgangsdaten? – Herr Rasch.

**Herr Dr. Rasch (vfa):** Meine Anmerkung geht in Richtung dessen, was Herr Nickel gesagt hat. Wir haben unterstellt, es gebe eine Teilpopulation der Patienten, die für Ranibizumab nicht infrage kommt. Aus meinen Erfahrungswerten habe ich es so in Erinnerung, dass für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Regelfall der Versorgung entscheidend ist. Das heißt, hier stellt sich die Frage: Wie relevant ist diese Teilpopulation für die Versorgung, wie klein ist sie? Das ist der entscheidende Schritt. Denn bei der Bestimmung der Vergleichstherapie kann man nicht jeden möglichen Teilfall bedenken. Sonst gebe es bei jeder zweckmäßigen Vergleichstherapie eine Kaskade an zweckmäßigen Vergleichstherapien für diese kleine Teilpopulation, die für eine zVT nicht infrage komme.

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

**Herr Prof. Dr. Bornfeld (DOG):** Eine kurze Bemerkung, um das zu verdeutlichen. Ein Entscheidungskriterium Ozurdex vs. Ranibizumab haben wir noch nicht adressiert. Das ist die nicht abgeschlossene Diskussion, dass eine intravitreale Anti-VEGF-Therapie das Apoplexrisiko möglicherweise

– vielleicht, mit allem Vorbehalt – erhöhen mag. Sie merken es an den vielen Konjunktiven. Sie werden sich in der konkreten klinischen Situation, wo Sie ältere Patienten haben – es sind ältere Patienten mit Gefäßproblemen, sonst hätten Sie das Problem nicht –, überlegen, ob Sie das einem Patienten zumuten könnten, auch wenn es ein kleines Risiko sein mag, und sich dann eher für Ozurdex entscheiden. Das ist eine relevante Entscheidungsgrundlage, die sicher in die klinische Entscheidungsfindung einfließt.

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

**Herr Dr. Mayer:** Ich wollte abschließend fragen. Neben der Versorgungsrealität, die wir vielleicht noch prüfen müssen: Wo könnte sich ein medizinischer Laie informieren, dass die Gleichwertigkeit medizinisch und evidenzbasiert besteht? Ich kann mich nicht erinnern, dass wir bei der zVT-Bestimmung eine Evidenz gefunden hätten, die gegen Dexamethason spricht. Auch wenn ich in die Leitlinien schaue – was wir nicht oft machen –, so sehe ich auch keine Empfehlung oder Rangfolgenbewertung. Von daher wäre für mich die Frage: Wo kann ich nachlesen, dass Dexamethason nicht mehr eingesetzt wird?

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

**Herr Dr. Bussfeld (Bayer Vital):** Ich habe einen Artikel aus der Zeitung *Ophthalmochirurgie* vor mir; den stelle ich Ihnen gleich zur Verfügung. Die Autoren sind Herr Wenzel, Herr Kohnen, Herr Scharrer, Herr Schayan, Herr Klasen und Herr Reinhard. Das wird offensichtlich jedes Jahr im deutschen Raum erhoben. Es ist eine Umfrage unter 741 Ophthalmochirurgen deutschlandweit. Weiterhin kann ich Ihnen eine Umfrage zur Verfügung stellen, die pharmazeutisch völlig unabhängig von der Gesellschaft der amerikanischen Retinalchirurgen durchgeführt wird, die auch einen Anteil von internationalen Antworten enthält, in denen genau der gleiche Trend geschildert wird, also der Einsatz von Ozurdex. In dieser Aufstellung ist dies der Gesamteinsatz von Ozurdex überhaupt bei der intravitrealen Therapie. Die amerikanischen Retinalchirurgen machen es noch sehr genauer. Sie fragen: In welcher Indikation verschreibt ihr das? Auch dort findet sich der hier aufgezeigte Trend.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Mayer dazu.

**Herr Dr. Mayer:** Hier wollte ich nachfragen. Das heißt aber trotzdem: Evidenz in erster Linie gibt es so nicht, Studien, RCTs und Ähnliches? Die zweite Linie für uns wären Leitlinienempfehlungen. Die gibt es dahin gehend auch nicht? Es sind jetzt Befragungen von Meinungsbildnern, aber keine niedergeschriebenen Handlungsempfehlungen in Leitlinien?

**Herr Dr. Bussfeld (Bayer Vital):** Genau so, wie ich das eingangs erwähnt habe. Wir haben Hinweise, keine Belege. In der Abwesenheit von Belegen müssen wir uns mit Hinweisen behelfen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Vöcking.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Für mich ist das eine Veranlassung, die DOG zu fragen, und zwar jetzt ganz offiziell. Mich würde Ihre Positionierung zu dieser Stellungnahme interessieren. Es gibt Hinweise, Indizen und, und, und. Sehen Sie das ähnlich, oder sehen Sie da eher eine Form von Beleg? Wie ist Ihre Einschätzung?

**Herr Prof. Dr. Bornfeld (DOG):** Wie es vorhin dargestellt worden ist, stimmt es nicht. Ozurdex hat eine Indikation. Wir haben es versucht darzustellen und müssen noch einmal betonen: Es gibt Patien-

tensituationen, wo Sie sich dazu entscheiden. Um es konkret zu machen: Einem Patienten, der einen Apoplex hatte und der schlecht kommen kann, was miteinander verbunden ist, weil es sich gegenseitig bedingt, werden Sie eher Ozurdex geben. Das tun wir auch. Das ist Gott sei Dank nicht häufig. Das andere ist häufiger. Die zitierte Umfrage in der *Ophthalmochirurgie* liefert wirklich sehr weiche Daten. Wir haben uns nicht beteiligt, andere auch nicht. Das ist ein Stimmungsbild. Man kann auch nicht erkennen, wer das als First Line oder Second Line gemacht hat. Darauf würde ich nicht so viel geben. Aber uns liegt an dem Eindruck, dass Ozurdex ein zwar seltener benutztes, aber wertvolles Medikament ist, das in bestimmten klinischen, aber auch persönlichen Situationen eines Patienten und auf Daten basierend eine Entscheidungsfindung für dieses Medikament ermöglicht.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Eine Nachfrage, damit ich Sie richtig verstehe. Das wird aber nicht in der konkreten Behandlungssituation alternativ eingesetzt, sondern es ist im Prinzip alternativlos, weil in der Person des Patienten bestimmte Risiken oder sonst etwas vorliegt, was den Einsatz des anderen Präparats nicht impliziert. Habe ich Sie so richtig verstanden?

**Herr Prof. Dr. Bornfeld (DOG):** Es gibt Situationen, da ist das ein vorteilhaftes Medikament.

**Herr Hecker (Vorsitzender):** Das ist klar. Aber ich habe nicht mein Rezeptblöckchen und sage so oder so. Es gibt bestimmte Situationen, in denen man sagt, das ist alternativlos, weil der Patient ein Schlaganfallrisiko hat etc. pp., da mache ich das, obwohl ich davon überzeugt bin, dass der andere Wirkstoff besser wäre. Aber hier würde ich das Risiko steigern.

(Herr Prof. Dr. Bornfeld (DOG): Ja!)

Herr Lack dazu, bitte.

**Herr Lack:** Genau hier wollte ich auch nachfragen. Mir scheint es auch so, wenn der Patient näher wohnen würde und keinen Apoplex hätte, würden Sie prinzipiell immer zum anderen Wirkstoff greifen? Es gibt Situationen, wo das andere nicht das geeignete ist. Aber grundsätzlich hört es sich schon eher nach Second Line an, auch wenn wir diesen Begriff jetzt nicht verwenden sollten. Erst wenn es eine Therapiesituation gibt, wo ich Aflibercept oder Lucentis nicht einsetzen sollte, würde ich das andere nehmen?

**Herr Prof. Dr. Bornfeld (DOG):** Ich kann es noch einmal betonen. Es gibt patienteninvasierte Entscheidungen, die man so treffen muss. Die einen sind häufiger, die anderen sind weniger häufig. Gott sei Dank sind die meisten Patienten mobil und können gebracht werden und hatten keinen Apoplex. Das erklärt vielleicht den zahlenmäßigen Unterschied.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Ich sehe keine Fragen mehr. Mir fällt auch beim allerbesten Willen nichts mehr ein. – Herr Dintsios, Sie haben noch eine Frage? Das „Second Line“ hat nur Herr Lack gesagt. Das habe ich nicht gesagt.

**Herr Dr. Dintsios (vfa):** Ich weiß. Ich habe hier einen neuen Freund gewonnen: Herrn Lack. – Sie haben Quellen genannt, wo es Aussagen hinsichtlich der Gleichwertigkeit oder Ungleichwertigkeit des Dexamethasonimplantats mit den entsprechenden Antikörpern gibt. Ich habe nicht zum Spaß, obwohl ich es humorvoll vorgetragen habe, den SMC-Kongress genannt. Das SMC, das Scottish Medicines Consortium, hat zwei Bewertungen 2010 und 2011 gemacht und hat definitiv abgeraten, in Schottland das Dexamethasonimplantat einzuführen. Es gibt auch eine weitere Quelle. Man kann anschauen, auf welche Evidenz man sich dort bezieht. Ich empfehle das als unterstützende Lektüre.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dintsios. Das hat jetzt Herrn Professor Hoerauf provoziert. Bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Hoerauf (DOG):** Zu den Schotten kann ich nichts sagen. Mir ist noch ein gewichtiges Argument eingefallen, das bei der Auswahl des Medikamentes schon eine Rolle spielt und das sich aus den jetzigen Daten ergibt. Wenn Sie Patienten mit Anti-VEGF behandeln und mit der Kontrollgruppe vergleichen, dann bekommen die auch weniger Sekundärglaukomkomplikationen, und zwar signifikant weniger. Bei uns ist sehr gefürchtet, wenn Patienten mit Zentralvenenthrombosen manchmal nach Monaten oder Jahren mit einem Sekundärglaukom wiederkommen. Das sind meistens verlorene Augen. Wenn Sie die Studien anschauen, egal ob zu Eylea oder Lucentis, dann stellen Sie fest, diese Sekundärkomplikationen reduzieren sich, Glaskörperblutungen, Netzhautablösungen und Rubeosis iridis mit Sekundärglaukom. Das wird das Dexamethason – das stelle ich einmal in den Raum – so nicht leisten können. Das sieht man auch wieder an den zugrunde liegenden Daten. Wir werden aus der kommenden Studie, die Ende des Jahres zur Verfügung stehen wird, sicherlich heraussehen, dass das auch ein Argument ist, das dazu führt, dass Sie Anti-VEGF bevorzugen, wann immer es möglich ist.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Es gibt keine Fragen mehr. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, sofern es gewünscht wird, eine kurze Zusammenfassung zu machen. Wer übernimmt das? – Frau Dietze hat ihre Stimme wieder. Bitte schön.

**Frau Dr. Dietze (Bayer Vital):** Herr Hecken, herzlichen Dank. Vielen Dank an die Runde für die aus unserer Sicht sehr fruchtbare und gute Diskussion zu der für uns zentralen Thematik zVT, wie Sie es genannt haben.

Von daher zum Schlusssstatement, auch wenn es eine Wiederholung ist: Aus unserer Sicht ist Ranibizumab die zVT, aus den Gründen, die wir heute diskutiert haben. Bezüglich der zusätzlich notwendigen Leistungen würden wir uns freuen, wenn Sie Ihrem Wet-AMD-Beschluss nachkommen und zur gleichen Entscheidung kommen. Natürlich freuen wir uns auch, wenn Sie sich im Nachgang mit dem IQWiG zusammen die Patientenzahlen ansehen und unsere Untergrenze teilen.

Was den Zusatznutzen angeht, möchten wir darauf hinweisen, dass wir selbstverständlich die bestverfügbare Evidenz beigegeben haben. Wir haben aus unserer Sicht eine generelle Thematik, wenn wir eine Zulassungsstudie haben, die zu einer Zulassung führt und die Zulassung quasi die Ursache dafür ist, dass kein Hersteller einen Zusatznutzen bezüglich der Wirksamkeit herstellen kann. Das ist sicherlich eine Sache, die wir in dieser Form gerne weiterdiskutieren würden, aber sicherlich nicht heute in dieser Runde. Von daher nochmals vielen Dank.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für die aus unserer Sicht spannende Diskussion. Danke, dass Sie da waren. Einen schönen Resttag noch, auch wenn es langsam dunkel wird. Das meiste vom Tag ist vorbei. Ich glaube, es war eine fruchtbare Diskussion. Einen guten Heimweg und bis zum nächsten Mal!

Schluss der Anhörung: 16.53 Uhr