

Tragende Gründe



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

Vom 5. März 2015

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekosten	10
4. Verfahrensablauf	10

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

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

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

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

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

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

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

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

beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Dezember 2014 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Aflibercept (neues Anwendungsgebiet) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Aflibercept (neues Anwendungsgebiet) nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems² ist:

Ranibizumab

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

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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

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

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

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

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

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Aflibercept wie folgt bewertet:

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

Begründung:

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

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

Bei den Ranibizumab-Studien RESTORE und REVEAL handelt es sich jeweils um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie. Erwachsene Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines fokalen oder diffusen diabetischen Makulaödems wurden randomisiert zugeteilt auf drei Studienarme, in denen mit Ranibizumab, mit Laserfotokoagulation bzw. mit Ranibizumab plus Laserfotokoagulation behandelt wurde. Zur Verblindung erfolgten Schein-Laserbehandlungen in den Interventionsgruppen bzw. Scheininjektionen in der Kontrollgruppe. Für die Nutzenbewertung werden nur Daten der Studienarme herangezogen, in denen mit Ranibizumab alleine oder mit Laserfotokoagulation alleine behandelt wurde. Die Anzahl der in der Nutzenbewertung berücksichtigten randomisierten Patienten betrug damit in der Studie RESTORE 116 Patienten in der

Interventionsgruppe und 111 Patienten in der Kontrollgruppe, in der Studie REVEAL 133 Patienten in der Interventionsgruppe und 131 Patienten in der Kontrollgruppe. In der Nutzenbewertung werden jeweils die Auswertungen zum Zeitpunkt von 52 Wochen berücksichtigt. Die Studie REVEAL wurde ausschließlich in Asien durchgeführt. Die Datenlage zu dieser Studie ist eingeschränkt, es liegen u.a. nur wenige Informationen zur Randomisierung vor. Daher werden Sensitivitätsanalysen jeweils mit und ohne Einbeziehung der Ergebnisse aus dieser Studie durchgeführt.

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

Ergebnisse des indirekten Vergleichs auf Endpunktebene

Mortalität

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

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

Morbidität

Sehschärfe

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

Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben

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

Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben

Beim „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben“ zeigte sich, bezogen auf das Effektmaß des Relativen Risikos (RR), im indirekten Vergleich weder für den gesamten Studienpool (VISTA, VIVID, RESTORE, REVEAL) noch in der Sensitivitätsanalyse (ohne REVEAL) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Aflibercept und Ranibizumab. Vom pharmazeutischen Unternehmer

wurden noch weitere Effektmaße (Odds Ratio, Absolute Risikoreduktion) herangezogen, die im indirekten Vergleich für den gesamten Studienpool statistische Signifikanz zeigten (OR=0,28, 95% KI [0,08; 0,99]; ARR=0,09, 95% KI [0,02; 0,16]). Es liegen somit keine konsistenten Ergebnisse für die verschiedenen Effektmaße (RR, OR, ARR) vor. Zudem werden in der Sensitivitätsanalyse (ohne REVEAL), die der Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse dient, auch für die Effektmaße Odds Ratio und Absolute Risikoreduktion keine statistisch signifikanten Unterschiede mehr zwischen Aflibercept und Ranibizumab beobachtet.

Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben

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

Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben

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

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

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

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

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

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

Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)

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

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

Lebensqualität

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

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

Nebenwirkungen

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

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

Fazit:

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse der für den indirekten Vergleich herangezogenen Aflibercept- und Ranibizumab-Studien liegen bei den Endpunkten der Kategorien „Mortalität“, „Lebensqualität“ und „Nebenwirkungen“ keine statistisch signifikanten Unterschiede

zwischen Aflibercept und Ranibizumab vor. In der Kategorie „Morbidity“ zeigen sich in den vorgelegten Effektmaßen zur Sehschärfe zwar vereinzelt statistische Signifikanzen, in der Gesamtschau der Ergebnisse jedoch keine konsistenten, klinisch relevanten Unterschiede zwischen Aflibercept und Ranibizumab. Auch in Bezug auf den Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Aflibercept und Ranibizumab vor.

Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung, der Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung, stellt der G-BA fest, dass ein Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ranibizumab nicht belegt ist.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA legt dem Beschluss die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen zugrunde.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

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

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

2.4 Therapiekosten

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

Kosten der Arzneimittel:

Die Berechnung erfolgte für die Kosten entsprechend des zugelassenen Behandlungsschemas. Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl von Injektionen ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Behandlungsschemata als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet.

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß der Fach- und Gebrauchsinformation sind durch die Behandlungskosten der intravitrealen Injektionen und der erforderlichen postoperativen Kontrollen gegeben. Für die intravitreale Injektion liegen Ziffern des einheitlichen Bewertungsmaßstabes EBM vor (entweder GOP 31371 / 36371 (rechtes Auge) oder GOP 31372 / 36372 (linkes Auge) oder GOP 31373 / 36373 (beide Augen)). Es bestehen jedoch zum Zeitpunkt des Beschlusses keine EBM-Ziffern für einen Teil der erforderlichen

postoperativen Kontrollen, so dass die hierdurch entstehenden Kosten nicht quantifizierbar sind.

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

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

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

3. Bürokratiekosten

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

4. Verfahrensablauf

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

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

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

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 3. September 2014 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Aflibercept (neues Anwendungsgebiet) beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. Dezember 2014 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Dezember 2014 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Januar 2015.

Die mündliche Anhörung fand am 27. Januar 2015 statt.

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

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 24. Februar 2015 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

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

Zeitlicher Beratungsverlauf

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

Berlin, den 5. März 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken