

# 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**

Vom 20. März 2014

## Inhalt

1. Rechtsgrundlage .....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	2
3. Bürokratiekosten .....	13
4. Verfahrensablauf .....	13

## 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.

Am 26. August 2013 hat Aflibercept die Zulassung für ein 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 23. September 2013, 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 Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschluss (ZVV).“

beim G-BA eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2014 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://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 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 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 Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Aflibercept 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

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Aflibercept (Eylea®) gemäß Fachinformation:

Eylea® wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschluss (ZVV).

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 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 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.

---

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

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.

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung von Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschluss (ZVV) ist die Behandlung mit einem der folgenden Wirkstoffe:

Dexamethason (Intravitreales Implantat) oder Ranibizumab.

Dabei sind vom vorliegenden Anwendungsgebiet sowohl Patienten umfasst, bei denen Dexamethason (Intravitreales Implantat) und Ranibizumab in einem Alternativverhältnis stehen, also beide Wirkstoffe gleichermaßen zweckmäßig und geeignet sind, als auch Patienten, bei denen die Therapieoptionen der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie in einem Ergänzungsverhältnis stehen.

#### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO:

##### zu 1. Im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel

Für die Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschluss (ZVV) grundsätzlich zugelassene Wirkstoffe:

Glukokortikoide:

Dexamethason (Intravitreales Implantat)

VEGF-Inhibitoren:

Ranibizumab

zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet bei einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems grundsätzlich die Photokoagulation mittels Laser in Betracht.

zu 3. Entsprechende Beschlüsse des G-BA liegen noch nicht vor.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet. Zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschluss (ZVV) stehen für erwachsene Patienten entsprechend dem jeweils zugelassenen Anwendungsgebiet Dexamethason (Intravitreales Implantat) und Ranibizumab zur Verfügung. Bisher liegen keine Ergebnisse direkter Vergleichsstudien zwischen Dexamethason und Ranibizumab bei einem retinalen Zentralvenenverschluss<sup>2,3</sup> vor. Neben der Anwendung des VEGF-Inhibitors

---

<sup>2</sup> Novartis Pharmaceuticals, A 6-month Multicenter, Randomized, Double-masked Phase IIIb-study Comparing the Efficacy and Safety of Ranibizumab Intravitreal Injections Versus Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients With Visual Impairment Due to Macular Edema Following Central Retinal Vein Occlusion (CRVO) : COMRADE-C (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01396083?term=Comrade&rank=2>; letzter Zugriff: 05.03.2014).

<sup>3</sup> Novartis Pharmaceuticals, An Open-label, Multi-center, 6-month Extension Study Comparing the Long-term Efficacy and Safety of Lucentis (Ranibizumab) Intravitreal Injections Versus Ozurdex (Dexamethasone) Intravitreal Implant in Patients With Visual Impairment Due to Macular Edema Following Branch Retinal Vein

Ranibizumab stellt in der medizinischen Versorgungspraxis der Einsatz von Dexamethason als intravitreales Implantat nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung der bekannten Nebenwirkungen sowie der patientenindividuellen Erkrankungssituation ebenfalls eine Therapieoption dar.

Die Anwendung von Dexamethason kann zu posterioren subkapsulären Katarakten, Glaukom und sekundären okulären Infektionen führen. Als Kontraindikationen gelten Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, aktive oder vermutete okuläre oder periokuläre Infektionen einschließlich der meisten Viruserkrankungen der Hornhaut und Konjunktiva, wie aktive epitheliale Herpes-Simplex-Keratitis (dendritische Keratitis), Vaccinia-, Varicella- und mykobakterielle Infektionen sowie Pilzkrankungen, ein fortgeschrittenes Glaukom, das mit Arzneimitteln allein nicht adäquat behandelt werden kann, aphake Augen mit Ruptur der posterioren Linsenkapsel und Augen mit Vorderkammer-Intraokularlinse und Ruptur der posterioren Linsenkapsel. Ein vorsichtiger Einsatz ist geboten bei Patienten, die in der Vergangenheit an einem okulären Herpes simplex erkrankt waren, bei mit Antikoagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmern behandelten Patienten sowie bei allen Patienten mit Riss der posterioren Kapsel, z. B. bei denen mit einer posterioren Linse und/oder bei jenen, die einen Irisdefekt (z. B. aufgrund einer Iridektomie) mit oder ohne vorhergehender Vitrektomie haben. Da für letztere das Risiko einer Implantatmigration in die Vorderkammer besteht, darf die Anwendung nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung sowie unter engmaschiger Überwachung auf Anzeichen einer Implantatmigration erfolgen.

Demgegenüber liegen bei der Anwendung von Ranibizumab folgende Gegenanzeigen vor: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, Patienten mit einer bestehenden okulären oder periokulären Infektion bzw. diesbezüglichen Verdacht sowie Patienten mit einer bestehenden schweren intraokularen Entzündung. Warnhinweise gelten unter anderem hinsichtlich einer möglichen Immunogenität durch Ranibizumab sowie beim Auftreten von einer Verminderung der bestmöglich korrigierten Sehschärfe (best corrected visual acuity BCVA) von  $\geq 30$  Buchstaben im Vergleich zur zuletzt gemessenen Sehstärke, einem intraokularem Druck von  $\geq 30$  mmHg, einem Einriss der Retina, einer subretinalen Blutung, bei der das Zentrum der Fovea betroffen ist oder die Größe der Blutung  $\geq 50\%$  der gesamten betroffenen Läsion beträgt, sowie bei einer durchgeführten oder geplanten intraokularen Operation innerhalb der vergangenen oder kommenden 28 Tage. In diesen Fällen ist die Behandlung zu unterbrechen. Dies gilt auch bei Patienten mit rhegmatogener Netzhautablösung oder Makulalöchern Grad 3 oder 4. Begrenzte Therapieerfahrungen mit Ranibizumab liegen für folgende Patientengruppen vor: Patienten mit Diabetischem Makulaödem infolge eines Typ-I-Diabetes, Patienten, die zuvor bereits intravitreale Injektionen erhalten hatten, Patienten mit aktiven systemischen Infektionen, proliferativer diabetischer Retinopathie oder Patienten mit gleichzeitig bestehenden Augenerkrankungen, wie Netzhautablösung oder Makulaforamen sowie Patienten mit pathologischer Myopie, die sich zuvor einer erfolglosen Photodynamischen Therapie mit Verteporfin (vPDT) unterzogen hatten. Es existieren keine Erfahrungen mit der Anwendung von Ranibizumab bei diabetischen Patienten mit einem HbA1c-Wert über 12% und unkontrolliertem Bluthochdruck. Unter der Behandlung mit Ranibizumab treten systemische Nebenwirkungen auf, die unter

anderem nicht-okuläre Hämorrhagien und arterielle thrombembolische Ereignisse umfassen. Vor dem Hintergrund begrenzter Sicherheitsdaten für Patienten mit Makulaödem aufgrund eines retinalen Venenverschlusses und einem Schlaganfall oder transitorischen ischämischen Attacken in der Vorgeschichte sollte die Behandlung dieser Patienten mit Vorsicht erfolgen.

Beide Substanzen weisen unerwünschte Ereignisse auf, die mit der intravitrealen Injektion assoziiert sein können und entsprechender ärztlicher Überwachungs- und Handlungsmaßnahmen bedürfen. Dazu zählen Endophthalmitis, intraokuläre Entzündung, erhöhter intraokulärer Druck sowie Netzhautablösung, Einriss der Retina oder iatrogener traumatischer Katarakt. Bei Patienten mit Makulaödem als Folge eines retinalen Venenverschlusses mit signifikanter retinaler Ischämie wird die intravitreale Injektion von Dexamethason nicht empfohlen. Ebenso liegen hinsichtlich der Anwendung von Ranibizumab für Patienten mit zurückliegenden retinalen Venenverschlüssen, mit ischämischem Venenastverschluss (VAV) bzw. ischämischem Zentralvenenverschluss nur begrenzte Erfahrungen vor. Für Patienten mit retinalen Venenverschlüssen, die klinische Anzeichen eines irreversiblen ischämisch-bedingten Verlustes der Sehfähigkeit zeigen, wird eine Behandlung mit Ranibizumab nicht empfohlen. Die bilaterale Behandlung wurde bei beiden Wirkstoffen nicht untersucht.

Die Anwendung der Photokoagulation mittels Laser wird beim Zentralvenenverschluss nicht empfohlen, da in der Regel bei diesem Makulaödem-Typen keine Visusverbesserung erreicht wird.<sup>4</sup>

Nachdem die Änderungen in § 6 AM-NutzenV durch Artikel 4 Nr. 2 des Dritten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften zum 13. August 2013 in Kraft getreten sind (vgl. BGBl I S. 3108 ff.), wird das sog. Wirtschaftlichkeitskriterium in Kapitel 5 § 6 Nr. 5 VerfO („Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.“) bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht mehr angewendet.

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

#### Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zum Zeitpunkt der Beschlussfassung liegen keine Ergebnisse aus direkten Vergleichsstudien für Aflibercept, Ranibizumab und Dexamethason vor.

#### Zusatznutzen von Aflibercept im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Dexamethason (Intravitreales Implantat) oder Ranibizumab

Der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Dexamethason (Intravitreales Implantat) oder Ranibizumab ist nicht belegt.

#### Begründung:

Es wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Daten für Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dexamethason (Intravitreales Implantat) vorgelegt.

Für den Nachweis eines Zusatznutzens gegenüber Ranibizumab schloss der pharmazeutische Unternehmer drei randomisierte kontrollierte Studien (COPERNICUS,

---

<sup>4</sup> Baseline and early natural history report. The Central Vein Occlusion Study. Arch. Ophthalmol. 1993 Aug;111(8):1087-95. [No authors listed].

GALILEO und CRUISE) in seinen Studienpool ein. In den Pivotalstudien COPERNICUS und GALILEO wurde Aflibercept, in der Zulassungsstudie CRUISE Ranibizumab jeweils gegen Scheininjektion verglichen. Die Kontrollintervention Scheininjektion verwendet der pharmazeutische Unternehmer als Brückenkompator zur Durchführung eines indirekten Vergleiches. Direkt vergleichende Studien zwischen Aflibercept und Ranibizumab im relevanten Anwendungsgebiet sind zu diesem Zeitpunkt nicht verfügbar.

### Studien COPERNICUS und GALILEO

Die der Zulassung von Aflibercept zugrunde liegenden Studien COPERNICUS und GALILEO dienten dem Nachweis der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit einer wiederholten intravitrealen Gabe des Wirkstoffes bei Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschluss (ZVV). Es handelt sich hierbei um randomisierte, mindestens in der 1. Behandlungsphase doppelblinde, kontrollierte Studien mit einem Vergleich der intravitrealen Injektion (IVT) von 2 mg Aflibercept gegen Scheininjektion im Verhältnis 3:2, stratifiziert nach geographischen Regionen und BCVA<sup>5</sup>-Ausgangswerten. Insgesamt wurden 366 Patienten randomisiert, davon 189 Patienten in der COPERNICUS- und 177 Patienten in der GALILEO-Studie. Es wurde jeweils nur ein Auge pro Patient der zugeteilten Intervention unterzogen.

In beiden Studien erfolgte im Anschluss an eine dreiwöchige Screeningphase eine Unterteilung des Untersuchungszeitraumes in drei Abschnitte mit Unterschieden bzgl. der Dauer der Behandlungsphasen und darin vollzogenen Interventionen ab der 24. Behandlungswoche:

#### Behandlungsphase I (Tag 0 bis Woche 20):

COPERNICUS und GALILEO:

Aflibercept- und Kontroll-Gruppe: fixe monatliche Gabe von 2 mg Aflibercept als IVT oder Scheininjektion, monatliche Kontrolluntersuchungen

#### Behandlungsphase II (Woche 24 bis 48):

COPERNICUS:

Aflibercept- und Kontroll-Gruppe: gemäß vordefinierter Wiederbehandlungskriterien<sup>6</sup> (WBK) entweder 2 mg Aflibercept als IVT (bei nicht stabilem Befund:  $\geq 1$  WBK erfüllt) oder Scheininjektion (bei stabilem Befund: kein WBK erfüllt), jeweils bedarfsadaptiert nach PRN<sup>7</sup>-Schema mit monatlichen Kontrolluntersuchungen

GALILEO:

Aflibercept-Gruppe: gemäß vordefinierter Wiederbehandlungskriterien<sup>6</sup> entweder Weiterführen der monatlichen Gabe von 2 mg Aflibercept als IVT (bei Verschlechterung:  $\geq 1$  WBK von 1–3<sup>6</sup> erfüllt) oder 2 mg Aflibercept als IVT nach dem gleichen Behandlungsschema, welches die Verbesserung hervorgerufen hat (PRN-Schema bei Verbesserung: WBK<sup>6</sup> 4 erfüllt) oder Scheininjektion (PRN-Schema; stabiler Befund: kein WBK<sup>6</sup> erfüllt) mit monatlichen Kontrolluntersuchungen

---

<sup>5</sup>Best Corrected Visus Acuity (bestkorrigierte Sehschärfe)

<sup>6</sup>Wiederbehandlungskriterien: 1. Zunahme der zentralen Netzhautdicke um  $> 50 \mu\text{m}$  in der optischen Kohärenztomografie (OCT) im Vergleich zum niedrigsten zuvor gemessenen Wert; 2. Vorliegen neuer oder persistenter zystischer Veränderungen der Netzhaut oder subretinale Flüssigkeit in der OCT oder persistentes, diffuses Ödem  $\geq 250 \mu\text{m}$  im zentralen Subfeld in der OCT; 3. Verlust von  $\geq 5$  Buchstaben an Sehschärfe im Vergleich zur besten vorhergehenden Messung, zusammen mit jeglicher Zunahme der zentralen Netzhautdicke in der OCT; 4. Zunahme der Sehschärfe zwischen der aktuellen und der letzten Messung um  $\geq 5$  Buchstaben (GALILEO: ohne Retinaödem im zentralen Subfeld)

<sup>7</sup>Pro Re Nata (bedarfsadaptiert)

Kontroll-Gruppe: Fortführen der vierwöchigen Scheininjektionen mit monatlichen Kontrolluntersuchungen

In dieser Phase entschied man für die weitere Behandlung zu jeder Visite anhand der vier Wiederbehandlungskriterien über die aktive Behandlung mit Aflibercept oder die Gabe einer Scheininjektion. Davon ausgenommen war lediglich die Kontrollgruppe der GALILEO-Studie.

Extensionsphase (COPERNICUS: Woche 52 bis 100, GALILEO: Woche 52 bis 76):

COPERNICUS:

Aflibercept- und Kontroll-Gruppe: gemäß vordefinierter Wiederbehandlungskriterien<sup>6</sup> 2 mg Aflibercept als IVT ( $\geq 1$  WBK<sup>6</sup> erfüllt), bedarfsadaptiert nach PRN-Schema mit quartalsweisen, bei Bedarf maximal vierwöchigen Kontrolluntersuchungen

GALILEO:

Aflibercept- und Kontroll-Gruppe: gemäß vordefinierter Wiederbehandlungskriterien<sup>6</sup> entweder 2 mg Aflibercept als IVT (bei Verschlechterung:  $\geq 1$  WBK<sup>6</sup> von 1–3 erfüllt) oder 2 mg Aflibercept als IVT nach dem gleichen Behandlungsschema, welches die Verbesserung hervorgerufen hat (PRN-Schema bei Verbesserung: WBK<sup>6</sup> 4 erfüllt) oder Scheininjektion (bei stabilem Befund: kein WBK<sup>6</sup> erfüllt) oder Behandlung nach Einschätzung des Prüfarztes, jeweils bedarfsadaptiert nach PRN-Schema mit achtwöchigen Kontrolluntersuchungen

In beiden Studien erfolgte eine Endpunktmessung zu jeder Visite. Als primärer Endpunkt wurde der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  Buchstaben nach 24 Wochen (am Ende der Behandlungsphase I, ohne eine der Datenerhebung vorausgehende Behandlung) untersucht. Als weitere sekundäre Endpunkte wurden in Woche 24 erhoben: mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen, mittlere Veränderung der zentralen retinalen Dicke, Anteil der Patienten mit Entwicklung einer Neovaskularisation, mittlere Veränderung des NEI VFQ-25-Gesamtscore, bei GALILEO zusätzlich mittlere Veränderung des EQ-5D-Gesamtscore. Am Ende der Behandlungsphase II (in Woche 52, ohne eine der Datenerhebung vorausgehende Behandlung) sowie der jeweiligen Extensionsphasen (ohne eine der Datenerhebung vorausgehende Behandlung) wurden die genannten Endpunkte ebenfalls erhoben. Aufgrund der unterschiedlichen Dauer der Extensionsphasen fand in der COPERNICUS-Studie eine abschließende Endpunkterhebung in der Woche 100, in der GALILEO-Studie in der 76. Woche statt.

Sowohl in der COPERNICUS- als auch in der GALILEO-Studie bestand in jeder Studienphase die Möglichkeit zur panretinalen Photokoagulation bei Entwicklung einer klinisch relevanten Neovaskularisation. Hinsichtlich der Begleitmedikation war in beiden Studien die Anwendung von Medikamenten mit lokaler Applikation am Studienauge nicht erlaubt. In der COPERNICUS-Studie betraf das Verbot auch das Nicht-Studienauge.

### Studie CRUISE

Die CRUISE-Studie, welche der pharmazeutische Unternehmer als Datengrundlage für die zweckmäßige Vergleichstherapie Ranibizumab in seinen Studienpool eingeschlossen hat, weist ebenfalls ein randomisiertes, kontrolliertes Paralleldesign auf, bei dem eine doppelte Verblindung bis Woche 24 besteht. Die 56-wöchige Studiendauer teilt sich in zwei Behandlungsphasen auf: Behandlungsphase I von Tag 0 bis Woche 20 sowie Behandlungsphase II von Woche 24 bis 48. Im Vorfeld fand eine vierwöchige Screeningphase statt. Auf eine Extensionsphase wurde verzichtet. Jedoch bestand nachfolgend die Möglichkeit einer Teilnahme an der Extensionsstudie HORIZON.

Verglichen wurden hier zwei Interventionsgruppen, die in der Behandlungsphase I 0,3 mg bzw. 0,5 mg Ranibizumab als fixe monatliche IVT erhielten, mit einer Kontrollgruppe, welche



in dem gleichen Zeitraum mit Scheininjektionen nach identischem Therapieschema behandelt wurde. Die Untersuchung umfasste 392 Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines ZVV, die den drei Studienarmen in einem 1:1:1-Verhältnis zugeteilt wurden. Für die intravitreale Injektion von Ranibizumab in einer Dosierung von 0,3 mg liegt zurzeit in Deutschland keine Zulassung vor. Wie bei COPERNICUS und GALILEO erfolgte in Behandlungsphase I der CRUISE-Studie der Vergleich von Intervention und Kontrolle nach einem fixen vierwöchigen Applikationsschema und einer primären Endpunktauswertung in Woche 24 unter Verzicht auf eine vorangehende Behandlung vor der Datenerhebung. Während der Behandlungsphase II wurden wie bei den Studien zu Aflibercept die jeweilige Behandlung gemäß prädefinierter Wiederbehandlungskriterien<sup>8</sup> adaptiert. Diese Kriterien sind jedoch nicht identisch mit denen der Studien COPERNICUS und GALILEO. In den beiden Interventionsarmen erfolgte unter Beibehaltung der jeweiligen Dosisstärke eine Modifikation der Dosierungsintervalle, wenn mindestens ein Wiederbehandlungskriterium<sup>5</sup> bei den monatlichen Visiten erfüllt war. Im Kontrollarm hingegen wurde unter den gleichen Bedingungen von Scheininjektionen auf die Gabe von 0,5mg Ranibizumab als IVT nach PRN-Schema gewechselt. Als primärer Endpunkt diente die mittlere Veränderung der BCVA (aus 4 Metern Abstand) nach 24 Wochen. Darüber hinaus wurden zum gleichen Zeitpunkt sowie nach 12 Monaten folgende weitere sekundäre Endpunkte erhoben: Anteil der Patienten mit einem Gewinn  $\geq 15$  Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert, Anteil der Patienten mit einem Verlust  $< 15$  Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert, mittlere Veränderung des BCVA-Score über die Zeit im Vergleich zum Ausgangswert, Anteil der Patienten mit einer zentralen retinalen Dicke  $\leq 250\mu\text{m}$  (OCT<sup>9</sup>), mittlere absolute Veränderung der zentralen retinalen Dicke (OCT<sup>9</sup>) über die Zeit im Vergleich zum Ausgangswert sowie mittlere Veränderung des NEI VFQ-25-Subskalen zu Nah- und Fernaktivitäten über die Zeit.

Zu erlaubten Begleittherapien oder Restriktionen bezüglich der Komedikation sind keine Informationen vorhanden.

Der G-BA erachtet die vorgelegten Daten aus den o.g. Studien und den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommenen indirekten Vergleich aus den folgenden Gründen als nicht geeignet für den Nachweis eines Zusatznutzens:

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier keine Daten für Aflibercept bzw. Ranibizumab entsprechend der zugelassenen Behandlungsschemata vor. Damit sind die eingeschlossenen Studien nicht geeignet für einen adäquaten indirekten Vergleich zur Beantwortung der Fragestellung.

In allen drei vom pharmazeutischen Unternehmer eingeschlossenen Studien erfolgt in den ersten 24 Behandlungswochen ein fixes Behandlungsregime von 6 monatlichen IVT-Injektionen. Dieser Zeitraum wurde vom pharmazeutischen Unternehmer für den indirekten Vergleich von Aflibercept mit Ranibizumab herangezogen. Auf einen indirekten Vergleich der über die 24. Behandlungswoche hinausgehenden Untersuchungszeiträume verzichtet er mit der Begründung, dass die vorhandenen Unterschiede in den Kontrollarmen der eingeschlossenen Studien keinen adäquaten indirekten Vergleich ermöglichen. Allerdings spiegelt das Therapieschema der Behandlungsphase I nicht die Vorgaben der für die ärztliche Behandlung maßgeblichen Zulassungen der beiden Wirkstoffe wider. Der pharmazeutische Unternehmer bestätigt die Abweichung und begründet den Einschluss der

---

<sup>8</sup> Wiederbehandlungskriterien: bestkorrigierte Sehschärfe  $\leq 20/40$  auf der Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)-Tafel oder zentrale Foveadicke  $\geq 250\ \mu\text{m}$  in der optischen Kohärenztomografie (OCT).

<sup>9</sup> optische Kohärenztomografie

Studien mit der Vergleichbarkeit der Therapieregime untereinander bis zur Endpunkterhebung in Woche 24 sowie der Verwendung der Scheininjektion als gemeinsamen Komparator.

Beide Substanzen werden gemäß aktuellem Zulassungsstatus initial zunächst im monatlichen Abstand appliziert, bis der funktionelle und morphologische Befund (Aflibercept) bzw. Visus (Ranibizumab) bei drei aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil ist. Basierend auf den zuvor genannten Kriterien ist in der Folge eine Verlängerung der Behandlungsintervalle, ggf. auch eine Unterbrechung der Weiterbehandlung möglich. Für den Fall einer ausbleibenden Verbesserung des funktionellen und morphologischen Befundes (Aflibercept) bzw. der Sehschärfe (Ranibizumab) nach den ersten drei Injektionen wird bei beiden Präparaten eine Weiterbehandlung nicht empfohlen. Keiner der zuvor genannten Aspekte wird im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers in Form entsprechender Analysen abgebildet. Damit ist weder eine Aussage zum Anteil der Responder<sup>10</sup> bzw. Non-Responder<sup>11</sup> noch eine Abschätzung der Patientenzahl mit zulassungskonformer Behandlung möglich. Auch bleibt ungeklärt, inwieweit die abweichenden zugelassenen Wiederbehandlungskriterien von Aflibercept und Ranibizumab eine Effektmodifikation hinsichtlich Therapieeffektivität und Erkrankungsverlauf bewirken.

Im indirekten Vergleich unterbleibt die Untersuchung von Nebenwirkungen. Der pharmazeutische Unternehmer untersucht ausschließlich die Nutzenendpunkte der Zulassungsstudien der ersten, 24-wöchigen Behandlungsphase. Er begründet sein Vorgehen damit, dass aus der Publikation der Studie CRUISE kein zusammenfassender Gesamtüberblick der Sicherheitsdaten nach 24 und 52 Wochen zu entnehmen sei und somit ein Vergleich dieser Daten mit Ergebnissen der Studien COPERNICUS und GALILEO nicht durchführbar ist. Jedoch ist die Untersuchung von Nebenwirkungen bei der Durchführung eines adäquaten indirekten Vergleichs unerlässlich. Nur so kann eine Bewertung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses einer Intervention erfolgen, um in der Folge eine Gesamtaussage zum Zusatznutzen treffen zu können.

#### Fazit:

Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie der Stellungnahmen, stellt der G-BA keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dexamethason (Intravitreales Implantat) oder Ranibizumab fest.

Aus Sicht der G-BA mangelt es an einer evidenten Datengrundlage hinsichtlich der Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept. Die mit dem Dossier vorgelegten Unterlagen sind somit zum Beleg des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht hinreichend.

Der Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dexamethason (Intravitreales Implantat) oder Ranibizumab ist damit nicht belegt.

## 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.

---

<sup>10</sup> Patienten mit stabilem Befund bei drei aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen.

<sup>11</sup> Patienten mit fehlender Verbesserung nach einer initialen Behandlung mit drei intravitrealen (IVT)-Injektionen in monatlichen Abständen.

Der G-BA legt die vom IQWiG in der Dossierbewertung angegebenen Zahlen auf Basis der Publikation von Rogers et al.<sup>12</sup> dem Beschluss zugrunde. Die Zahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation beträgt somit ca. 19 600 – 21 200 Patienten.

### 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Eylea® (Wirkstoff: Aflibercept) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. März 2014):

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR - Assessment Report - Variation/human/002392/WC500148631.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002392/WC500148631.pdf)

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

Bleibt eine Verbesserung des funktionellen und morphologischen Befundes im Verlauf der ersten drei Injektionen aus, wird die Fortsetzung der Behandlung nicht empfohlen. Zeigt sich unter monatlicher Behandlung bei drei aufeinanderfolgenden monatlichen Behandlungen ein stabiler funktioneller und morphologischer Befund, sollte abgeklärt werden, ob und in welcher Weise eine Weiterbehandlung erforderlich ist.

Es liegen bislang keine validen Daten für Patienten vor, die mit anderen VEGF-Inhibitoren vorbehandelt wurden.

Die applizierenden Ärzte haben die entsprechend des EPAR ([http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR - Assessment Report - Variation/human/002392/WC500148631.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002392/WC500148631.pdf), S. 99f.) geforderten und vom pharmazeutischen Unternehmer zur Verfügung zu stellenden Informationen zu berücksichtigen.

### 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. März 2014). Aflibercept wird gemäß der Dosierungsangaben der Fachinformation als intravitreale Injektion angewendet.

#### 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.

---

<sup>12</sup> Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, Lim LL, Wang JJ, Mitchell P et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia (Ophthalmology 2010; 117(2): 313-319).

Zu Aflibercept: Bei Therapiebeginn wird gemäß Fachinformation die Behandlung mit Aflibercept zunächst im monatlichen Abstand vorgenommen, bis der funktionelle und morphologische Befund bei drei aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil ist. Nach Klärung des Erfordernisses einer Weiterbehandlung kann das Injektionsintervall basierend auf dem funktionellen und morphologischen Verlauf verlängert werden. Daraus ergibt sich ein Verbrauch von 3 bis 12 Injektionen im ersten Behandlungsjahr. Sowohl bei der Behandlungsunterbrechung als auch während der Verlängerung der Behandlungsintervalle bis zum Therapieende sollte der funktionelle und morphologische Verlauf weiter kontrolliert werden, um bei einer Verschlechterung die Behandlung wiederaufzunehmen. Die Kontrolltermine sind dabei anhand des patientenindividuellen Ansprechens festzulegen. Nach den ersten 12 Monaten der Behandlung wird das beschriebene Therapieschema fortgeführt. Das Injektionsintervall kann basierend auf dem funktionellen und morphologischen Verlauf verlängert werden. Somit können zwischen 0 und 12 Injektionen in den Folgejahren erforderlich sein.

Zu Ranibizumab: Nach der Fachinformation erfolgt die Behandlung mit Ranibizumab in Analogie zu dem Injektionsschema für Aflibercept. Im Gegensatz dazu erfolgt hier eine Wiederaufnahme der Behandlung bei Verlust der Sehschärfe. Ferner sind monatliche Kontrolluntersuchungen obligat. Aus diesen Vorgaben ergibt sich somit ebenfalls ein Verbrauch von 3 bis 12 Injektionen im ersten Behandlungsjahr sowie von 0 und 12 Injektionen in den Folgejahren.

Für den Fall einer ausbleibenden Verbesserung des funktionellen und morphologischen Verlaufes bzw. der Sehschärfe nach den ersten drei Injektionen wird bei beiden Präparaten eine Weiterbehandlung nicht empfohlen.

Zu Dexamethason: Laut Fachinformation wird ein einzelnes Implantat intravitreal in das betroffene Auge appliziert. Eine wiederholte Gabe ist zu erwägen, wenn ein Therapieansprechen vorliegt, der Patient jedoch im weiteren Verlauf einen Visusverlust erfährt und nach Auffassung des Arztes von einer Wiederholungsbehandlung profitieren würde, ohne einem signifikanten Risiko ausgesetzt zu sein. Für ein Injektionsintervall von weniger als sechs Monaten sowie eine wiederholte Verabreichung von mehr als zwei Implantaten bei retinalem Venenverschluss liegen nur sehr begrenzte Informationen vor.

Bei Patienten mit dauerhafter Visusverbesserung oder einer durch die Implantatinjektion nicht beeinflussbare Visusverschlechterung sollte keine erneute Behandlung vorgenommen werden.

#### Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen anpassen:

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. Es besteht zum Zeitpunkt des Beschlusses keine Ziffer des einheitlichen Bewertungsmaßstabes EBM für die Behandlungskosten der Injektion, so dass die hierdurch entstehenden Kosten nicht quantifizierbar sind. Der Einsatz der VEGF-Inhibitoren Aflibercept und Ranibizumab unterscheidet sich gegenüber Dexamethason (intravitreales Implantat) hinsichtlich der Anzahl vorzunehmender Injektionen.

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

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

### **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 Bayer Vital GmbH hat am 23. September 2013 das Dossier zur Nutzenbewertung beim G-BA fristgerecht eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Aflibercept ist der 1. Oktober 2013. Ein Dossier zur formalen Vorprüfung nach 5. Kapitel § 11 VerfO wurde durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt. Eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV wurde nicht angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 24. September 2013 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 24. September 2013 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 beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 23. Dezember 2013 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Januar 2014 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2014.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Februar 2014 statt.

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 11. März 2014 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. März 2014 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	24. September 2013	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	5. November 2013	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	4. Februar 2014	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Februar 2014	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	18. Februar 2014	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
AG § 35a	4. März 2014	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. März 2014	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. März 2014	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. März 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken