

# Anlage III



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

## **Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V**

Datum	05.04.2013
Stellungnahme zu	Aflibercept/Eylea® Nr. 156, A12-19, Version 1.0, 13.03.2013
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer; <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a>

*Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.*

*Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.*

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b><u>Einleitung</u></b></p> <p>Die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) ist die häufigste Erblindungsursache im höheren Lebensalter. In 60–80 % der Erblindungsfälle aufgrund einer AMD ist die exsudative oder „feuchte“ AMD zugrundeliegend. Die exsudative AMD macht jedoch nur 10 % der AMD-Fälle insgesamt aus (1). Die geschätzte Prävalenz in Europa beträgt 3,5 % bei einem Lebensalter über 65 Jahren (1).</p> <p>Mit der Anwendung von VEGF-Inhibitoren bei der exsudativen AMD ist ein Durchbruch gelungen, da hiermit die chorioidale Neovaskularisation direkt gehemmt werden kann (1).</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, Seite 5	<p><b><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></b></p> <p>Der G-BA hat Ranibizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt (ZVT), der pharmazeutische Unternehmer (pU) folgt dieser Festlegung. Damit wird die vorliegende Bewertung im Vergleich zu Ranibizumab durchgeführt.</p> <p>Die AkdÄ schließt sich der Festlegung von Ranibizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie an. Zwar wäre aus medizinisch-wissenschaftlicher Sicht auch ein Vergleich mit Bevacizumab in Betracht zu ziehen, für das in der Zwischenzeit eine zunehmende Datenbasis aus randomisiert-kontrollierten Studien vorliegt (2–5). Allerdings ist dieser Wirkstoff derzeit nicht für die AMD zugelassen und kann so aus formalen Gründen nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen werden.</p>	
IQWiG Dossier- bewertung, Seiten 5– 6, Seite 19	<p><b><u>Eingeschlossene Studien</u></b></p> <p>Die Studiensituation wird bereits durch den pU in Modul 1 des Dossiers, Seite 16, treffend beschrieben:</p> <p>„...[der pU] hat ein Studienprogramm abgeschlossen, das die gleichwertige Wirksamkeit von Aflibercept in seinem zugelassenen Anwendungsschema gegen das <b>wirksamste</b> Anwendungsschema der ZVT belegt hat. In diesem Bewertungsverfahren steht [der pU]</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>allerdings der Herausforderung gegenüber, dass das <b>zugelassene</b> Anwendungsschema der ZVT nicht durch geeignete klinische Studien abgebildet ist (s. 4.3.1.1.2). Ohne das Vorhandensein einer adäquaten Studie der ZVT ist auch die Basis für einen indirekten Vergleich nicht gegeben (s. 4.2.5.6).</p> <p>Die Geschäftsstelle des G-BA verweist darauf, ‚dass der komplexe Sachverhalt von vorhandener Studienlage und nicht kongruentem Zulassungstext durchaus bekannt ist, sich hierbei jedoch über die Bindungswirkung der Zulassung nicht hinweggesetzt werden kann‘, der ‚G-BA ... nur berechtigt und verpflichtet [ist], die Studien zu berücksichtigen, die Relevanz für den zulassungsgemäßen Einsatz ... haben‘ und dass ‚<b>sollte keine Studie der Evidenzstufe I identifizierbar sein, in der das in der Zulassung angegebene Dosierungsschema zur Anwendung kam, ... auf die best verfügbare Evidenz zurückzugreifen</b>‘ ist (s. 4.5.2).</p> <p>Die einzige, best verfügbare und damit relevante Evidenz zum zugelassenen Anwendungsschema der ZVT ist ein unveröffentlichtes mathematisches Computermodell, dessen wesentliche Ergebnisse in einem 14-seitigen Bewertungsbericht der EMA zusammengefasst sind, und das in der Einschätzung des CHMP ein hohes Verzerrungspotenzial besitzt (s. 4.3.2.3.3). ...“</p> <p>Dies kommentiert das IQWiG ausführlich (Seite 19): „...Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Aflibercept herangezogen.</p> <p>Die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage des unveröffentlichten Bewertungsberichtes der EMA mit einer mathematischen Simulation des Herstellers befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.5.2) des Dossiers. Der pU begründet die Vorlage der Ergebnisse des Bewertungsberichtes der EMA damit, dass keine vergleichenden Studien vorliegen, in denen Ranibizumab im aktuellen Zulassungsstatus eingesetzt wurde. Somit lagen keine direkt vergleichenden Studien vor und auch keine vergleichenden Studien, die für einen adjustierten indirekten Vergleich hätten herangezogen werden können. Aus Sicht des pU ist der Bewertungsbericht der EMA mit einer mathematischen Simulation des Herstellers daher die bestverfügbare Evidenz (an anderen Stellen in Modul 4 ordnet der pU sie der Evidenzstufe V zu) und damit die Bewertungsgrundlage.</p> <p>Die Darstellung der vom pU als ‚deskriptiven indirekten Vergleich‘ bezeichneten Auswertung begründet der pU nicht in Modul 4, Abschnitt 4.5.2.</p> <p>Allein aus der Tatsache, dass keine Studien im aktuellen Zulassungsstatus von Ranibizumab vorliegen, kann nicht abgeleitet werden, dass auf methodisch unzureichende Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens zurückgegriffen werden kann. Dem pU wird gefolgt, dass Studien, in denen Ranibizumab nicht im aktuellen Zulassungsstatus eingesetzt wurde, nicht zur Nutzenbewertung</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>herangezogen werden können. Der Ableitung von Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis der im Dossier präsentierten Auswertungen wird nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.7.2.7).</p> <p>Es ergibt sich folgende Konsequenz für die Nutzenbewertung: Die vom pU herangezogenen Auswertungen werden nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt. ...“</p> <p>AkdÄ-Einschätzung: Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG-Dossiers an. Ranibizumab wurde mit seiner monatlichen Verabreichung in keiner der beiden Aflibercept-Zulassungsstudien gemäß seines Zulassungsstatus eingesetzt.</p> <p>Gemäß Zulassung erfolgt die Behandlung mit Ranibizumab in monatlichen Abständen über die ersten drei Monate und dann so lange bis der maximale Visus erreicht ist; dies gilt, wenn der Visus des Patienten bei drei aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil bleibt (6). Studien mit zulassungskonformer Anwendung von Ranibizumab, die ggf. für einen indirekten Vergleich geeignet gewesen wären, wurden somit nicht vorgelegt.</p> <p>Der Einlassung des pU in seinem Dossier, dass die Therapiefrequenz für Ranibizumab für VIEW I und II gewählt wurde, bevor die</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	aktuelle Dosierungsempfehlung veröffentlicht wurde, widerspricht die AkdÄ. Die vor der aktuellen Fachinformation gültige Dosierungsempfehlung sah eine eher seltenere denn häufigere Therapiefrequenz vor (7).	
IQWiG Dossier- bewertung, Seiten 6–7	<p><b><u>Mathematische Simulation</u></b></p> <p>Der pU legt eine unveröffentlichte mathematische Simulation des Herstellers von Ranibizumab aus einem Bewertungsbericht der EMA vor, die aus seiner Sicht die bestverfügbare Evidenz ist. Diese Simulation wurde auf Basis von Studien zu Ranibizumab durchgeführt, um das Anwendungsschema von Ranibizumab anzupassen. Das aktuelle Anwendungsschema führt im ersten Behandlungsjahr laut Simulation zu einer Anzahl von im Mittel 8,4 Injektionen.</p> <p>Die AkdÄ schließt sich der Kritik des IQWiG zu Sinnhaftigkeit und Richtigkeit der mathematischen Simulation des pU an.</p> <p>Es wäre einfacher gewesen, die veröffentlichten Ergebnisse der Studien CATT, IVAN und MANTA zu betrachten, in denen Ranibizumab und Bevacizumab in den klinisch üblichen bedarfsorientierten Behandlungsstrategien verglichen wurden. Hier ergaben sich in den Ranibizumab-Behandlungsarmen mit 6,9–7,7 durchschnittlich erforderlichen Injektionen im ersten Behandlungsjahr Injektionsfrequenzen, die im Bereich der in VIEW I und VIEW II für Aflibercept ermittelten lagen, und zum Teil sogar darunter (2–5).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das Ergebnis des pU ist ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber Ranibizumab. Diesen begründet er mit einer Reduzierung notwendiger intravitrealer Injektionen und der kumulativen Reduzierung der damit verbundenen Nebenwirkungen sowie mit einem um etwa „20 % besseren Nutzen-Schaden-Profil“.</p> <p>Aufgrund der oben beschriebenen inadäquaten, möglicherweise sogar patientengefährdenden Übertherapie in den Ranibizumab-Armen der Aflibercept-Zulassungsstudien muss einer Spekulation über einen möglichen Zusatznutzen aufgrund einer Reduktion des kumulativen Injektionsrisikos scharf widersprochen werden.</p>	
IQWiG Dossier- bewertung, Seiten 10–13	<p><b><u>Bibliografische Literaturrecherche</u></b></p> <p>Die vom IQWiG beschriebenen Mängel in der bibliografischen Literaturrecherche haben möglicherweise zur Folge, dass der resultierende Studienpool des pU für den direkten Vergleich nicht vollständig ist. Auf eine Vollständigkeitsprüfung wurde dennoch verzichtet, da die eingeschlossenen Studien den Zulassungsstatus nicht abbilden und der pU für die Nutzenbewertung keine relevante direkt vergleichende Studie vorlegt.</p> <p>Die AkdÄ stimmt der Kritik des IQWiG an der methodischen Biblio-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	graphie des pU grundsätzlich zu, kann aber keinen Mangel im Erkenntnisgewinn feststellen, der zu einer unfairen oder unrichtigen Bewertung des möglichen Zusatznutzens von Aflibercept führen würde. Sie hält daher diesen Punkt für wenig relevant.	
IQWiG Dossier- bewertung, Seite 8	<b><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></b> Aus den vorliegenden Daten ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Aflibercept im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Damit gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.	
	<b><u>Fazit</u></b> Die AkdÄ schließt sich der Bewertung durch das IQWiG bezüglich des Zusatznutzens an.	

## Literaturverzeichnis

1. Jousseaume AM, Bornfeld N: The treatment of wet age-related macular degeneration. Dtsch Arztebl Int 2009; 106: 312-317.
2. Ludwig Boltzmann Institute - Health Technology Assessment: Avastin® bei Altersbedingter Makuladegeneration. Rapid Assessment: [http://eprints.hta.lbg.ac.at/989/1/Rapid\\_Assessment\\_005.pdf](http://eprints.hta.lbg.ac.at/989/1/Rapid_Assessment_005.pdf). Wien; Stand: Dezember 2011. Zuletzt geprüft: 4. April 2013.
3. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA et al.: Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. Ophthalmology 2012; 119: 1399-1411.
4. Krebs I, Schmetterer L, Boltz A et al.: A randomised double-masked trial comparing the visual outcome after treatment with ranibizumab or bevacizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. Br J Ophthalmol 2013; 97: 266-271.
5. Martin DF, Maguire MG, Fine SL et al.: Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. Ophthalmology 2012; 119: 1388-1398.
6. Novartis Pharma GmbH: Fachinformation Lucentis 10 mg/ml Injektionslösung. Stand: Juli 2012.
7. Novartis Pharma GmbH: Fachinformation Lucentis 10 mg/ml Injektionslösung. Stand: Dezember 2008.