

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Aflibercept gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 17.12.2012 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept im Vergleich zu Ranibizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit altersabhängiger feuchter Makuladegeneration (AMD).

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen.

Es wurde keine relevante Studie identifiziert, in der die zweckmäßige Vergleichstherapie Ranibizumab gemäß Zulassungsstatus eingesetzt wurde. Andere vom pU vorgelegte Auswertungen konnten nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden, weil sie keinen Vergleich des Nutzens von Aflibercept und Ranibizumab erlauben. Hierzu gehörten neben einer nicht veröffentlichten mathematischen Simulation des Herstellers von Ranibizumab aus einem Bewertungsbericht der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) auch Hochrechnungen des pU zum Risiko für ein okulares Schadensereignis jeder intravitrealen Injektion sowie ein sogenannter „deskriptiver indirekter Vergleich“.

Ergebnisse

Um trotz des Fehlens relevanter Studien eine Nutzenbewertung durchzuführen, wählte der pU das nachfolgend beschriebene Vorgehen. Zunächst stellte der pU die Ergebnisse aus den beiden Zulassungsstudien für Aflibercept (VIEW 1 und VIEW 2) dar, obwohl in diesen Studien Ranibizumab nicht entsprechend der Zulassung angewendet wurde. Er führt an, dass für Aflibercept im Vergleich zu Ranibizumab äquivalente klinische Wirksamkeit aus diesen Studien abzuleiten sei. Diese Aussage fließt in einen vom pU durchgeführten „deskriptiven indirekten Vergleich“ ein. Eine Aussage zum Zusatznutzen trifft er auf Basis dieser Studien nicht.

Weiterhin beschreibt der pU eine unveröffentlichte mathematische Simulation des Herstellers von Ranibizumab aus einem Bewertungsbericht der EMA, die mit dem Ziel erstellt wurde, das Anwendungsschema für Ranibizumab zu überarbeiten. Aus dieser Simulation übernimmt er die Annahme, dass die zulassungskonforme Anwendung von Ranibizumab zu im Mittel 8,4 Injektionen im ersten Jahr führt. Darüber hinaus geht der pU davon aus, dass jede intravitreale Injektion das gleiche Risiko eines okularen Schadensereignisses birgt. Beispielhaft für okulare Schadensereignisse betrachtet der pU die Endophthalmitis und schätzt die mittlere Endophthalmitis-Rate „nach jeglicher intravitreal verabreichter Substanz“ auf 0,044 %. Davon ausgehend berechnet er zu erwartende Endophthalmitis-Fälle unter Aflibercept und

Ranibizumab und postuliert, dass aufgrund häufigerer Injektionen unter Ranibizumab (im Mittel 8,4) als unter Aflibercept (vom pU aus der Zulassung abgeleitet 7) weniger durch eine intravitreale Injektion verursachte Nebenwirkungen unter Aflibercept im ersten Behandlungsjahr auftreten. Der pU stützt diese Aussage nicht mit Studiendaten. Die Ergebnisse der VIEW-Studien widersprechen dieser Annahme sogar. In den VIEW-Studien wurde Aflibercept außerdem im Mittel 7,5-mal im ersten Studienjahr verabreicht. Diese Diskrepanz zur Annahme des pU aus der Zulassung ergibt sich aus der Verabreichung nach Wochen in den VIEW-Studien (4 Wochen = 1 Monat). Entsprechend sind bis zu 8 Injektionen mit Aflibercept im ersten Behandlungsjahr laut Zulassung möglich.

Auf Basis dieser Annahmen führt der pU abschließend einen „deskriptiven indirekten Vergleich“ durch und nimmt dabei eine nicht endpunktbezogene Nutzen-Schaden-Abwägung vor.

Zusammenfassend leitet der pU einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber Ranibizumab ab. Diesen begründet er mit einer Reduzierung notwendiger intravitrealer Injektionen und der daraus folgenden Reduzierung der mit der Injektion verbundenen Nebenwirkungen sowie in einem um etwa „20 % besseren Nutzen-Schaden-Profil“.

Diesem Ergebnis konnte nicht gefolgt werden, da der „deskriptive indirekte Vergleich“ nicht die Anforderungen an einen adjustierten indirekten Vergleich erfüllte und zudem nicht endpunktbezogen war. Die Bewertung patientenrelevanter Endpunkte ist aber notwendig, um eine Abwägung von positiven und negativen Effekten vornehmen zu können. Weiterhin ist unklar, was mit einem „20 % besseren Nutzen-Schaden-Profil“ genau gemeint ist und welche Relevanz dieses Ergebnis für Patienten hat, die mit Aflibercept oder Ranibizumab behandelt werden. Darüber hinaus konnte die Annahme des pU, dass es unter einer erhöhten Anzahl von Injektionen zwangsläufig vermehrt zu okularen Schadensereignissen unter Ranibizumab im Vergleich zu Aflibercept kommt, anhand der Daten der beiden Zulassungsstudien VIEW 1 und VIEW 2 für Aflibercept nicht nachvollzogen werden.

Zusammenfassend ist wegen der oben beschriebenen Mängel eine valide Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept auf Basis der in Modul 4 des Dossiers vorgelegten Evidenz im Vergleich zu Ranibizumab nicht möglich. Insgesamt sind die zur Verfügung gestellten Daten für eine Nutzenbewertung nicht verwertbar.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Aflibercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Aflibercept im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Demzufolge gibt es keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.