

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 24.09.2013 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts war die Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept (Eylea) zur Behandlung von Erwachsenen mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschluss (ZVV) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Der pU hat als zweckmäßige Vergleichstherapie Ranibizumab gewählt. Diese Wahl stimmt mit der Festlegung des G-BA überein. Die Nutzenbewertung wurde im Vergleich zu Ranibizumab durchgeführt.

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (RCT).

Ergebnisse

Der pU legt keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Der Studienpool des pU enthält 3 RCTs im relevanten Anwendungsgebiet, auf deren Basis er einen indirekten Vergleich zwischen Aflibercept (Studien COPERNICUS und GALILEO) und Ranibizumab (Studie CRUISE) über den Brückenkomparator Scheininjektion durchführt. Der indirekte Vergleich ist aber nicht geeignet, um den Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber Ranibizumab abzubilden. Dies ist dadurch begründet, dass in den 3 vom pU für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien weder Aflibercept noch Ranibizumab gemäß der für Deutschland gültigen Zulassung angewendet wurden.

Anwendung von Aflibercept und Ranibizumab nicht zulassungsgemäß

In den Studien zur Untersuchung des Zusatznutzens müssen Aflibercept und Ranibizumab gemäß der deutschen Zulassung für die Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines ZVV eingesetzt worden sein.

Zulassung von Aflibercept und Ranibizumab

Laut Fachinformation von Aflibercept wird die Behandlung nach der Initialinjektion monatlich solange fortgeführt, bis der funktionelle und morphologische Befund bei 3 aufeinanderfolgenden monatlichen Verlaufskontrollen stabil bleibt (nachfolgend als stabiler Befund bezeichnet). Danach sollte laut Fachinformation erneut abgeklärt werden, ob eine

Weiterbehandlung erforderlich ist. Bei stabilem Befund kann das Behandlungsintervall bei Bedarf schrittweise verlängert werden. Darüber hinaus beschreibt die Fachinformation von Aflibercept, dass eine Fortführung der Behandlung nicht empfohlen wird, wenn sich der funktionelle und morphologische Befund im Verlauf der ersten 3 Injektionen nicht verbessert (nachfolgend als Therapieversagen bezeichnet).

Auch die Fachinformation von Ranibizumab sieht die Fortsetzung der monatlichen Behandlung vor, bis der maximale Visus erreicht ist. Ein maximaler Visus ist laut Fachinformation definiert als Visus des Patienten unter Behandlung mit Ranibizumab, der bei 3 aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil bleibt (nachfolgend als stabiler Befund bezeichnet). Anschließend sieht die Fachinformation eine monatliche Visuskontrolle vor. Stellt sich über den Verlauf der ersten 3 Injektionen keine Verbesserung der Sehschärfe ein, so ist laut Fachinformation eine Weiterbehandlung ebenfalls nicht zu empfehlen.

Aus den Anforderungen der oben genannten Fachinformationen ergibt sich somit, dass jeweils mindestens 3 Injektionen mit Aflibercept bzw. Ranibizumab nötig sind. Frühestens zu einem Zeitpunkt, an dem 3 Injektionen erfolgt sind, kann ein parallel über 3 monatliche Verlaufskontrollen hinweg stabil gebliebener Befund oder ein Therapieversagen festgestellt werden.

Behandlungsregime in den Studien / Umsetzung im Dossier

Im Gegensatz zur Anwendung gemäß Fachinformation sehen die Behandlungsregimes der 1. Behandlungsphase aller 3 Studien 6 IVT-Injektionen mit der jeweiligen Studienmedikation bis einschließlich Woche 20 als fest eingeplant vor. In dieser Studienphase wurde eine Weiterbehandlung nicht abhängig gemacht von der Entwicklung des individuellen Patientenbefunds. Dieses Behandlungsregime entspricht somit nicht den Anforderungen der Zulassungen von Aflibercept und Ranibizumab.

Die Einschätzung, dass Aflibercept und Ranibizumab in den 3 vom pU eingeschlossenen Studien nicht zulassungskonform eingesetzt wurden, stimmt mit der Einschätzung des pU überein. So beschreibt er selbst, dass alle 3 von ihm in die Bewertung des Zusatznutzens eingeschlossenen Studien ab dem 3. Monat (Woche 12) von den in den jeweiligen Zulassungen definierten Anforderungen abweichen. Die Studien trotzdem heranzuziehen begründet er damit, dass in allen 3 Studien das jeweilige Behandlungsregime konsequent bis zum Zeitpunkt der Auswertung des primären Endpunkts nach Woche 24 fortgeführt worden sei, nämlich alle 4 Wochen. Außerdem bestünde über die jeweils durchgeführte Scheininjektion als Kontrolle ein gemeinsamer Komparator. Diese Argumentation ist nicht nachvollziehbar.

Der pU begründet in seinem Dossier aber nicht, warum die Studien aus seiner Sicht trotz der fehlenden Übereinstimmung mit der Zulassung für eine Bewertung des Zusatznutzens mittels eines indirekten Vergleichs anwendbar wären. Er legt im Dossier auch keine Analysen zu Respondern (stabiler Befund über 3 monatliche Verlaufskontrollen) bzw. Non-Respondern

(fehlende Verbesserung über den Verlauf von 3 Injektionen) im Verlauf der Studien vor. Solche Analysen könnten eine Einschätzung möglich machen, wie groß der Anteil der Patienten in den von ihm eingeschlossenen Studien war, für den ohnehin monatliche Gaben des entsprechenden Wirkstoffs über die Dauer der 1. Behandlungsphase bzw. ein Absetzen der Behandlung notwendig gewesen wären.

Schlussfolgerung

Insgesamt bleibt für alle 3 Studien unklar, wie viele Patienten letztendlich wegen der fest geplanten 6 Injektionen aufgrund eines stabil bleibenden Befunds unnötige Injektionen außerhalb der Zulassung erhielten oder über ein Therapieversagen hinaus nicht zulassungsgemäß weiterbehandelt wurden. Dies bedeutet gleichzeitig, dass sich nicht ermitteln lässt, welcher Anteil von Patienten insgesamt – trotz der fest geplanten 6 Injektionen aufgrund der instabilen Entwicklung ihres individuellen Befunds über alle Verlaufskontrollen der ersten 24 Wochen hinweg – innerhalb der Zulassung behandelt wurden.

Eine Aussage darüber, wie stark die tatsächlich durchgeführte Behandlung in den Studien von den Anforderungen der Zulassung abweicht, ist somit nicht möglich. Folglich ist der vom pU durchgeführte indirekte Vergleich auf Basis der 3 Studien nicht geeignet, den Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber Ranibizumab zu bewerten.

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:

Tabelle 2: Aflibercept: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Behandlung von Erwachsenen mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines ZVV	Dexamethason (Intravitreales Implantat), Ranibizumab	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. ZVV: retinaler Zentralvenenverschluss		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.