

## 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 03.09.2014 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept bei Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ).

Der G-BA benennt in diesem Anwendungsgebiet 2 Patientengruppen und legt für diese jeweils eine zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Daraus resultieren 2 Fragestellungen, die sich aus den beiden vom G-BA benannten Patientengruppen ableiten:

- Fragestellung 1: Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ **bei** Beteiligung der Fovea: Ranibizumab ist die zweckmäßige Vergleichstherapie
- Fragestellung 2: Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ **ohne** Beteiligung der Fovea: fokal / grid-Laserfotokoagulation ist die zweckmäßige Vergleichstherapie

Es wird dabei vorausgesetzt, dass ein klinisch signifikantes Makulaödem nach Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)-Kriterien vorliegt.

Der pU betrachtet die Fragestellung zu Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ ohne Beteiligung der Fovea nicht.

Die Bewertung wird bezüglich patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen auf Basis von randomisierten kontrollierten Studien (RCT) mit einer Mindestdauer von 6 Monaten.

#### Ergebnisse

##### **Fragestellung 1: Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ mit Beteiligung der Fovea**

Für die Bewertung von Aflibercept vs. Ranibizumab lag keine direkt vergleichende Studie vor. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs mit je 2 RCTs zu Aflibercept und 2 RCTs zu Ranibizumab. Obwohl die Einschlusskriterien der Ranibizumab-Studien RESTORE und REVEAL nicht explizit fordern, Patienten mit Visusbeeinträchtigung mit Beteiligung der Fovea einzuschließen, kann auf Basis der verfügbaren Daten davon ausgegangen, dass jeweils für die Mehrzahl der Patienten eine Foveabeteiligung vorlag.

***Aflibercept-Studien VISTA und VIVID***

Bei den Aflibercept-Studien VISTA und VIVID handelte es sich um 2 noch laufende, randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase III-Studien. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ mit Beteiligung des Makulazentrums (der Fovea centralis). Die Patienten wurden in beiden Studien randomisiert der Behandlung mit Aflibercept 2 mg (intravitreale [IVT] Injektion) alle 4 Wochen (N = 156), Aflibercept 2 mg (IVT Injektion) nach 5 initialen Injektionen alle 8 Wochen (N = 154) oder Laserfotokoagulation (N = 156) zugeteilt. Die Behandlung von Aflibercept 2 mg alle 4 Wochen entspricht nicht dem zugelassenen Therapieregime von Aflibercept und wurde daher in der Nutzenbewertung nicht betrachtet. Die Behandlung mit Aflibercept 2 mg nach 5 initialen monatlichen Injektionen alle 8 Wochen entspricht in beiden Studien der zugelassenen Anwendung. Nach den 5 initialen Injektionen, wurde an Visiten, an denen keine aktive Injektion erfolgte eine Scheininjektion verabreicht (jeweils ohne intraokulare Penetration). Neben diesen Scheininjektionen erhielten die Patienten außerdem zu Studienbeginn und ggf. entsprechend der Kriterien der aktiven Behandlung mit Laserfotokoagulation im Abstand von 12 Wochen eine Schein-Laserbehandlung. Im Kontrollarm erhielten die Patienten zu Studienbeginn und anschließend in einem Abstand von 12 Wochen eine aktive Behandlung mit einer Laserfotokoagulation basierend auf den Empfehlungen der ETDRS. Eine Wiederbehandlung erfolgte nur wenn bestimmte Wiederbehandlungskriterien erfüllt waren. Scheininjektionen erfolgten zu Studienbeginn und zu jeder Visite.

Ab Woche 24 waren für alle Patienten aktive Zusatzbehandlungen möglich, für die bestimmte Kriterien zu erfüllen waren. Für Patienten aus dem Interventionsarm war es möglich eine aktive Laserfotokoagulation zu erhalten und Patienten aus dem Kontrollarm konnten zusätzlich Afliberceptinjektionen erhalten. Die jeweils zugeteilte Studienbehandlung wurde fortgesetzt. Diese Zusatzbehandlung wurde bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials berücksichtigt.

Für die Nutzenbewertung wurde die primäre Auswertung nach 52 Wochen herangezogen.

***Ranibizumab-Studien RESTORE und REVEAL***

Bei den Ranibizumab-Studien RESTORE und REVEAL handelt es sich jeweils um 12-monatige randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase III-Studien. Die Studie REVEAL wurde ausschließlich in asiatischen Zentren durchgeführt. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines fokalen oder diffusen DMÖ.

Die Patienten wurden in beiden Studien jeweils randomisiert zu Ranibizumab 0,5 mg (IVT Injektion), Ranibizumab 0,5 mg (IVT Injektion) plus Laserfotokoagulation oder zu Laserfotokoagulation. Für die Nutzenbewertung sind jeweils die Studienarme Ranibizumab 0,5 mg alleine und Laserfotokoagulation relevant. In der Studie RESTORE wurden 116 Patienten zu Ranibizumab und 111 Patienten zu Laserfotokoagulation randomisiert, in der

REVEAL-Studie entsprechend 133 und 131 Patienten. Ranibizumab wurde gemäß Zulassung verabreicht. Die Patienten erhielten in den Studien initial 3 aufeinanderfolgende monatliche IVT Injektionen mit 0,5 mg Ranibizumab, gefolgt von weiteren monatlichen Injektionen entsprechend der Wiederbehandlungskriterien. Zusätzlich erfolgten Schein-Laserbehandlungen, mindestens in einem Abstand von 12 Wochen. Im Kontrollarm erhielten die Patienten eine aktive Behandlung mit einer Laserfotokoagulation. Wiederbehandlungen erfolgten nach Bedarf in einem Abstand von mindestens 12 Wochen. Außerdem erhielten die Patienten Scheininjektionen analog zu den Kriterien der Interventionsgruppe.

Zusatzbehandlungen, wie sie in den Aflibercept-Studien erlaubt waren, wurden in den Studien RESTORE und REVEAL nicht verabreicht.

Auswertungen lagen zum Zeitpunkt von 52 Wochen vor.

### ***Ähnlichkeit der Aflibercept- und Ranibizumab-Studien***

Die Ähnlichkeit der Aflibercept- und Ranibizumab-Studien war für die Studien- und Interventionscharakteristika der Studien weitestgehend gegeben (z. B. Studiendesign, Behandlungsdauer, Interventionen und Endpunkte). Neben Unterschieden in den Einschlusskriterien (Aflibercept-Studien schlossen gezielt Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ mit Beteiligung der Fovea ein, die Ranibizumab-Studien zwar nicht, allerdings kann davon ausgegangen werden, dass für die Mehrzahl der Patienten dieser Studien eine Beteiligung der Fovea vorliegt), lagen zum Teil Unterschiede bei Wiederbehandlungskriterien bzw. in der Detailtiefe der verfügbaren Informationen vor. Darüber hinaus wurden die Studien in unterschiedlichen geografischen Regionen durchgeführt (VIVID: teilweise in Japan, REVEAL: ausschließlich in Asien). Problematischer schien zu sein, dass für die Studie REVEAL nur wenige Informationen zum Randomisierungsprozess vorlagen und in den Aflibercept-Studien Zusatzbehandlungen möglich waren. Den daraus resultierenden Unterschieden zwischen den Studien wurde zwar mit entsprechender Methodik begegnet (Sensitivitätsanalysen bzw. LOCF-Auswertung), dennoch blieben Unsicherheiten bestehen.

Für die Patientencharakteristika lagen nur für wenige Merkmale Informationen für alle Studien vor. Sofern Daten vorlagen, zeigten sich Unterschiede in den Anteilen eingeschlossener Männer und Frauen, die Patienten in der Studie VISTA waren im Mittel schon etwas länger an Diabetes mellitus erkrankt als die Patienten der Studien VIVID und RESTORE. Etwa die Hälfte der Patienten in den Studien VISTA, VIVID und RESTORE hatten bereits Laserfotokoagulationen erhalten und ein Teil der Patienten in den Aflibercept-Studien wurde bereits mit Anti-VEGF-Therapien behandelt, wobei der Anteil in der Studie VISTA deutlich höher lag als in der VIVID-Studie. Insgesamt wurden die Studien-, Interventions- und Patientencharakteristika aber als hinreichend ähnlich für einen adjustierten indirekten Vergleich angesehen.

### ***Verzerrungspotenzial***

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Aflibercept-Studien VISTA und VIVID sowie für die Ranibizumab-Studie REVEAL als hoch eingestuft, da für beide Aflibercept-Studien ein hoher Anteil von Patienten in der Laserfotokoagulations-Gruppe eine Zusatzbehandlung erhalten hatte und für die REVEAL-Studie unzureichende Informationen zum Prozess der Randomisierung vorlagen. Auf die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wurde für die vorliegende Bewertung verzichtet, da für die vorliegenden adjustierten indirekten Vergleiche keine Konsistenzprüfung möglich war und daher grundsätzlich eine geringe Ergebnissicherheit vorliegt. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde nur dann ergänzend bewertet, wenn sich bedeutsam heterogene Ergebnisse zwischen den Studien zeigen, um zu untersuchen, ob ein unterschiedliches Verzerrungspotenzial die Heterogenität möglicherweise erklärt.

### ***Mortalität***

#### *Gesamtmortalität*

Für den adjustierten indirekten Vergleich lagen aus allen 4 Studien Daten zu Todesfällen vor. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Aflibercept und Ranibizumab. Ein Zusatznutzen von Aflibercept im Vergleich zu Ranibizumab ist daher für diesen Endpunkt nicht belegt.

### ***Morbidität***

#### *Verbesserung der Sehschärfe $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben*

Für den Endpunkt Verbesserung der Sehschärfe  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben liegt ein Hinweis auf eine Heterogenität für die Aflibercept-Studien VISTA und VIVID vor ( $p = 0,13$ ). Mögliche Gründe für die Heterogenität blieben unklar. Da sowohl für die VISTA- als auch die VIVID-Studie große, gleichgerichtete Effekte vorliegen, wurden die Studien dennoch für den indirekten Vergleich gemeinsam betrachtet. Es zeigte sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Aflibercept und Ranibizumab. Ein Zusatznutzen von Aflibercept im Vergleich zu Ranibizumab ist daher für diesen Endpunkt nicht belegt.

#### *Verschlechterung der Sehschärfe $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben*

Im adjustierten indirekten Vergleich für den Endpunkt Verschlechterung der Sehschärfe  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Aflibercept und Ranibizumab. Ein Zusatznutzen von Aflibercept im Vergleich zu Ranibizumab ist daher für diesen Endpunkt nicht belegt.

#### *Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)*

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, der mittels der VAS des EQ-5D erhoben wird, lagen nur für 3 Studien verwertbare Daten vor. Für die Ranibizumab-Studie RESTORE fehlten Angaben zur Varianz, sodass diese Studie für den adjustierten indirekten Vergleich nicht herangezogen wurde. Im adjustierten indirekten Vergleich für den Endpunkt

Gesundheitszustand zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Aflibercept und Ranibizumab. Ein Zusatznutzen von Aflibercept im Vergleich zu Ranibizumab ist daher für diesen Endpunkt nicht belegt.

#### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden mit dem NEI VFQ-25 erhoben. Bis auf die Ranibizumab-Studie REVEAL lagen für alle Studien Daten vor. Im adjustierten indirekten Vergleich zeigte sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Aflibercept und Ranibizumab. Ein Zusatznutzen von Aflibercept im Vergleich zu Ranibizumab ist daher für diesen Endpunkt nicht belegt.

#### *Nebenwirkungen*

Nur für den Endpunkt SUE lagen für alle 4 Studien verwertbare Daten vor. Für die anderen betrachteten Endpunkte zu Nebenwirkungen lagen für die Ranibizumab-Studien REVEAL keine Daten vor.

#### *SUE*

Für den Endpunkt SUE lag ein Hinweis auf eine bedeutsame Heterogenität für die Aflibercept-Studien VISTA und VIVID vor ( $p = 0,134$ ). Mögliche Gründe für die Heterogenität blieben unklar. Die Ergebnisse dieser Studien wurden entsprechend nicht meta-analytisch zusammengefasst, sondern jeweils getrennt mit den beiden Ranibizumab-Studien RESTORE und REVEAL in einem adjustierten indirekten Vergleich betrachtet. In keiner der Analysen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Aflibercept und Ranibizumab. Ein größerer oder geringerer Schaden von Aflibercept gegenüber Ranibizumab ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

#### *Abbruch wegen UE*

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigte sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Aflibercept und Ranibizumab. Ein größerer oder geringerer Schaden von Aflibercept gegenüber Ranibizumab ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

#### *Okulare UE, Okulare SUE, Abbruch wegen okularer UE*

Für die Endpunkte okulare UE, okulare SUE und Abbruch wegen okularer UE zeigte sich jeweils im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Aflibercept und Ranibizumab. Ein größerer oder geringerer Schaden von Aflibercept gegenüber Ranibizumab ist für diese Endpunkte nicht belegt.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden keine Subgruppenanalysen betrachtet.

## **Fragestellung 2: Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ ohne Beteiligung der Fovea**

Da der pU zur Bewertung des Zusatznutzens in der Fragestellung zu Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ ohne Beteiligung der Fovea keine Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Fragestellung nicht belegt.

### **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:

#### ***Fragestellung 1: Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ mit Beteiligung der Fovea***

In der Gesamtschau verbleiben auf Grundlage der verfügbaren Ergebnisse weder positive noch negative Effekte für Aflibercept.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ mit Beteiligung der Fovea keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ranibizumab.

#### ***Fragestellung 2: Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ ohne Beteiligung der Fovea***

Zur Bewertung des Zusatznutzens in der Fragestellung zu Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ ohne Beteiligung der Fovea lagen keine Daten vor. Ein Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für diese Fragestellung nicht belegt.

Tabelle 2 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Aflibercept.

Tabelle 2: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Aflibercept

<b>Indikation</b>	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>	<b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</b>
Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ <b>bei</b> Beteiligung der Fovea <sup>a</sup>	Ranibizumab	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ <b>ohne</b> Beteiligung der Fovea <sup>a</sup>	Fokal / grid-Laserfotokoagulation	Zusatznutzen nicht belegt
a: Es wird vorausgesetzt, dass ein klinisch signifikantes Makulaödem nach ETDRS-Kriterien vorliegt. DMÖ: diabetisches Makulaödem; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study		

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