

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Aflibercept (Eylea®)

Bayer Vital GmbH

Modul 3 E

*Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung aufgrund einer
myopen choroidalen Neovaskularisation (mCNV)*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	9
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	16
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	18
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	32
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	33
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	34
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	36
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	40
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	40
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	44
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	46
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	47
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	52
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	54
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	55
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	56
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	58
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	58
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	61
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	63
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	63
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	77
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	78
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	78

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Prävalenz der PM in der Bevölkerung (modifiziert nach (16))	20
Tabelle 3-2: Schätzungen der Prävalenz und Inzidenz der PM pro Arzt und Jahr (modifiziert nach (1))	22
Tabelle 3-3: Prävalenz der mCNV bei PM (modifiziert nach (16)).....	24
Tabelle 3-4: Schätzungen der Prävalenz und Inzidenz der CNV bei PM pro Arzt und Jahr (modifiziert nach (1))	26
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	32
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	33
Tabelle 3-7: Exemplarische Darstellung der vollständigen Suchhistorie in der Datenbank PUBMED (National Library of Medicine)	35
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	41
Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	44
Tabelle 3-10: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	45
Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	47
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	50
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	51
Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	53
Tabelle 3-16: Maßnahmen zur Risikominimierung	64

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Änderung der bestkorrigierten Sehschärfe im natürlichen Krankheitsverlauf der mCNV (modifiziert nach (2, 18)).....	15
Abbildung 2: Prävalenz der PM in der Bevölkerung (modifiziert nach (16))	21
Abbildung 3: Prävalenz der Augen mit choroidaler Neovaskularisation bei pathologisch myopen Augen (modifiziert nach (16)).....	25

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMD	Altersabhängige Makuladegeneration
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AVP	Apothekenverkaufspreis
BAYER	Bayer Vital GmbH
BCVA	Best Corrected Visual Acuity (bestkorrigierte Sehschärfe)
BVA	Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands e.V.
CENTRAL	Cochrane Register of Controlled Clinical Trials
CNV	Choroidale Neovaskularisation
DDD	Defined Daily Dose
DE	Dosiseinheit
DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft
DMÖ	Diabetisches Makulaödem
dpt	Dioptrien
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trial Register
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
HTA	Health Technology Assessment
IU	International Unit
KI	Konfidenzintervall
mCNV	Myope choroidale Neovaskularisation
MD	Makuladegeneration
min.	Minimum
max.	Maximum
mm	Millimeter
OCT	Optische Kohärenztomografie
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel

Abkürzung	Bedeutung
PDT	Photodynamische Therapie
PM	Pathologische Myopie
RADIANCE	Ranibizumab And PDT [verteporfIn] evAluation iN myopic Choroidal nEovascularization
RG	Retinologische Gesellschaft
RPE	Retinales Pigmentepithel
RVV	Retinaler Venenverschluss
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
VAV	Venenastverschluss
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)
VerfO	Verfahrensordnung
vPDT	Photodynamische Therapie mit Verteporfin
WHO	World Health Organization
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
ZVV	Zentralvenenverschluss

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Für den zu bewertenden Wirkstoff Aflibercept (Eylea®) wird im Anwendungsgebiet „Erwachsene zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen choroidalen Neovaskularisation (mCNV) bei Erwachsenen“ seitens Bayer Vital GmbH (kurz BAYER) der Wirkstoff Ranibizumab (Lucentis®) als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) benannt.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Am 13. Mai 2015 hat ein Beratungsgespräch zur Bestimmung der ZVT beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) stattgefunden (Beratungsanforderung 2015-B-032). Wie im Beratungsgespräch mitgeteilt und in der finalen Fassung der Niederschrift festgehalten, bestimmt der G-BA ausschließlich Ranibizumab als ZVT für alle Patienten im Anwendungsgebiet „Erwachsene zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen choroidalen Neovaskularisation (mCNV)“. BAYER folgt der Einschätzung des G-BA (1, 2).

Die ZVT wurde anhand der Kriterien der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA Kapitel 5, § 6 Abs. 3 hergeleitet (3):

1. Im Anwendungsgebiet sind die Wirkstoffe Ranibizumab und Verteporfin zugelassen.
2. Als nichtmedikamentöse Behandlungsoption ist die Laserkoagulation in diesem Anwendungsgebiet zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) grundsätzlich erbringbar.
3. Über die Aufnahme der photodynamischen Therapie mit Verteporfin (vPDT) in die Richtlinie „Methoden der vertragsärztlichen Versorgung“ liegt ein Beschluss des G-BA vom 07. November 2007 vor (4, 5).
4. Der aktuell allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse zur ZVT im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde von BAYER und vom G-BA jeweils im Rahmen einer systematischen Recherche nach klinischen Studien, systematischen Übersichtsarbeiten (Reviews) und Leitlinien ausgewertet und abgebildet.

Ausgehend von aktuellen nationalen Stellungnahmen maßgeblicher Fachgesellschaften (6-8) und internationaler *Health Technology Assessments* (HTA) (9) entspricht die Laserkoagulation aufgrund fehlender Belege für die Wirksamkeit und erhöhter Risiken – zum Beispiel eines dauerhaften Visusverlustes durch Absterben von Photorezeptoren und Vernarbungen – nicht mehr dem aktuellen Therapiestandard zur Behandlung einer mCNV und ist daher als nichtmedikamentöse Vergleichstherapie auszuschließen.

Für die Wirkstoffe Ranibizumab und Verteporfin liegt mit der randomisierten und doppelt verblindeten RADIANCE-Studie (*Ranibizumab And PDT [verteporfIn] evAluation iN myopic Choroidal neovascularization*) ein direkter Vergleich der beiden Behandlungsoptionen vor (10). In dieser Studie zeigten sich bei den Wirksamkeitseindpunkten deutliche Vorteile zugunsten von Ranibizumab, insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Visus. Ranibizumab wird daher auch seitens der maßgeblichen deutschen Fachgesellschaften als primäre Therapieoption zur Behandlung der mCNV empfohlen (6-8).

Auf Basis des aktuell allgemein anerkannten Stands der medizinischen Erkenntnisse (VerfO des G-BA Kapitel 5, § 6 Abs. 3) stellt daher ausschließlich der Wirkstoff Ranibizumab die ZVT für den zu bewertenden Wirkstoff Aflibercept bei Erwachsenen zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer mCNV dar.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die ZVT wurde anhand der Kriterien der VerfO des G-BA in Kapitel 5, § 6 Abs. 3 hergeleitet (3). Für diese Kriterien wurde jeweils eine separate Recherche durchgeführt, die nachfolgend erläutert wird.

Informationsbeschaffung zu Kriterium 1: *„Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.“*

Um alle Arzneimittel mit einer Zulassung für das relevante Anwendungsgebiet in Deutschland zu identifizieren, wurden die Fachinformationen aller Wirkstoffe, die in den Stellungnahmen der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG), der Retinologischen Gesellschaft (RG) und des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA) genannt werden (6-8), überprüft. Zudem wurde in der Roten Liste (URL: <http://www.rote-liste.de>) nach zugelassenen Wirkstoffen im Anwendungsgebiet gesucht.

Informationsbeschaffung zu Kriterium 2: *„Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.“*

Informationen zu möglichen nichtmedikamentösen Behandlungsoptionen wurden in den gemeinsamen Stellungnahmen der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG), der Retinologischen Gesellschaft (RG) und des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA) recherchiert (6-8).

Informationsbeschaffung zu Kriterium 3: *„Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.“*

Um alle Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentösen Behandlungsoptionen zu identifizieren, die im Anwendungsgebiet bereits durch den G-BA bewertet worden sind, wurde eine Recherche auf der Homepage des G-BA (URL: <http://www.g-ba.de>) durchgeführt. Als Suchbegriffe dienten die Wirkstoffe, die im Anwendungsgebiet zugelassen sind, sowie Suchbegriffe, die das Anwendungsgebiet beschreiben.

Informationsbeschaffung zu Kriterium 4: *„Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“*

Um den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer mCNV zu eruieren, wurden verschiedene Recherchen durchgeführt.

Zum einen wurde in den Literaturdatenbanken MEDLINE, EMBASE, Biosis, Current Contents, Derwent Drug File und dem Cochrane Central Register of Controlled Clinical Trials (CENTRAL) eine systematische Recherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien in der relevanten Indikation durchgeführt. Zusätzlich wurde die in Reviews identifizierte Primärliteratur ausgewertet. Darüber hinaus wurde in den Studienregistern von ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trial Register (EU-CTR), PharmNet.Bund und Novartis Clinical Trial Results Database nach vergleichenden Studien zwischen Ranibizumab und Verteporfin gesucht.

Ergänzend wurden in den entsprechenden Literaturdatenbanken Kongressbeiträge (Poster) berücksichtigt.

Zudem wurde eine systematische Recherche in nationalen und internationalen Leitliniendatenbanken (fachübergreifend) und auf den Internetseiten relevanter nationaler und internationaler Fachgesellschaften (fachspezifisch) durchgeführt. Dabei wurde nach aktuellen Leitlinien, Empfehlungen, Stellungnahmen und Bewertungen gesucht, um diese auf ihre Aussagen zu empfohlenen Therapien im Anwendungsgebiet auszuwerten.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss [G-BA]. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2015-B-032, Aflibercept zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen choroidalen Neovaskularisation (myope CNV) bei Erwachsenen (vom 26.05.2015). 2015.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss [G-BA]. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V - Vorgang: 2015-B-032 Aflibercept. 2015.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss [G-BA]. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009, zuletzt geändert am 18. Dezember 2014, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 15.04.2015 B2, in Kraft getreten am 16. April 2015. 2015. p. 155.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss [G-BA]. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Anlage I „Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden“ vom 16. August 2007. BAnz. Nr. 207 (S. 7938) vom 07.11.2007; 2007.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss [G-BA]. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Anlage I „Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden“ zur Photodynamischen Therapie vom 16. August 2007. Siegburg; 2007.
6. Pauleikhoff D, Bertram B, Claessens D. Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zur Therapie der choroidalen Neovaskularisation bei Myopie (Stand: März 2014). Ophthalmologie. 2014;111(3):229-34. Epub 2014/03/19.

7. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG); Retinologische Gesellschaft (RG); Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA). Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zur Therapie der choriodalen Neovaskularisation bei Myopie. 2011.
8. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG); Retinologische Gesellschaft (RG); Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA). Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zur Therapie der choriodalen Neovaskularisation bei Myopie. 2010.
9. Virgili G, Menchini F. Laser photocoagulation for choroidal neovascularisation in pathologic myopia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(4):CD004765. Epub 2005/10/20.
10. Wolf S, Balciuniene VJ, Laganovska G, Menchini U, Ohno-Matsui K, Sharma T, et al. RADIANCE: a randomized controlled study of ranibizumab in patients with choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. *Ophthalmology.* 2014;121(3):682-92 e2. Epub 2013/12/12.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Pathologische Myopie als Ursache für eine choroidale Neovaskularisation

Für die pathologische Myopie (PM) gibt es bisher keine einheitliche Definition (1, 2). Im Allgemeinen basiert die Diagnose einer PM jedoch auf dem Vorliegen eines exzessiven Längenwachstums des Augapfels (3, 4), nachgewiesen durch

- einen Refraktionsfehler von mindestens -6,0 Dioptrien (dpt) oder
- eine übermäßige axiale Länge des Augapfels von mindestens 26,5 mm¹

in Kombination mit charakteristischen degenerativen Netzhautveränderungen, wie z. B.

- Lacksprüngen,
- Pigmentveränderungen oder
- chorioretinalen Atrophien.

Es wird angenommen, dass die degenerativen Netzhautveränderungen hauptsächlich auf die übermäßige axiale Länge des Augapfels zurückzuführen sind (5, 6). Durch die übermäßige axiale Länge des Augapfels sind Netzhaut (Retina) und Aderhaut (Choroidea) einer hohen Spannung ausgesetzt. Als Folge kann eine Verdünnung von Lederhaut (Sklera) und Aderhaut auftreten, die mit Schäden des retinalen Pigmentepithel (RPE)-Bruch-Membran-Aderhautkomplexes einhergehen kann. Risse in der Bruch-Membran (sog. Lacksprünge) stellen im Rahmen einer Wundheilungsreaktion bevorzugte Stellen für choroidale Neovaskularisationen (CNV) dar. Als CNV werden neugebildete pathologische Blutgefäße bezeichnet, die aus der Aderhaut unter die Netzhaut einwachsen. Diese Gefäße neigen zu Blutungen und zur Ödembildung. Im Endstadium bildet sich eine dunkel pigmentierte Narbe

¹ Hierbei gilt es zu berücksichtigen, dass die Schwellenwerte für den Refraktionsfehler und die axiale Länge des Augapfels in der Literatur und in klinischen Studien variieren (Neelam et al., 2012).

im Bereich der Makula, der sog. Fuchs-Fleck (benannt nach dem Augenarzt Ernst Fuchs) (7, 8). In diesem Stadium liegt bereits ein erheblicher und irreparabler Visusverlust vor. Es gibt jedoch Hinweise, dass eine CNV bereits bei myopen Augen ohne weitere degenerative Netzhautveränderungen auftreten kann (6, 9, 10). Neben den beschriebenen mechanischen Prozessen werden zudem genetische (2, 4, 6, 11, 12) und hämodynamische Faktoren (2, 13) bei der Pathogenese der mCNV diskutiert. Die verschiedenen Faktoren sind wahrscheinlich gemeinsam an der Pathogenese beteiligt (2, 14), wobei die mechanischen Veränderungen die wichtigste Rolle zu spielen scheinen (6).

Die PM ist nach der altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) die häufigste Ursache für eine CNV (15) und eine der häufigsten Hauptursachen für Sehbehinderungen und Erblindungen weltweit – vor allem bei jungen Menschen in entwickelten Ländern (16). Die mCNV stellt dabei die häufigste visusbedrohende Komplikation der PM dar (6, 16).

Ein wesentliches Klassifikationsmerkmal der CNV ist die Lokalisation bzw. die Entfernung zum Zentrum der Fovea (*Fovea centralis*) (17):

- extrafoveale CNV: mehr als 200µm vom Zentrum der Fovea entfernt;
- juxtafoveale CNV: weniger als 200µm vom Zentrum der Fovea entfernt, aber ohne Beteiligung des Zentrums;
- subfoveale CNV: das Zentrum der Fovea einbeziehend / unterminierend.

Die mCNV tritt bei Frauen häufiger auf als bei Männern (16). Die genaue Altersverteilung der mCNV ist bislang nur unzureichend charakterisiert. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass auch viele jüngere Patienten betroffen sind (vgl. hierzu Abschnitt 3.2.3).

Natürlicher Verlauf der myopen choroidalen Neovaskularisation

Es gibt eine Reihe größtenteils retrospektiver Studien, die Informationen zum natürlichen Verlauf der mCNV enthalten (für eine detaillierte Studienübersicht vgl. (2)). Es lässt sich aus den Studien konsistent ableiten, dass die Sehschärfe bei Augen mit mCNV im frühen Stadium nach einem initialen Funktionsverlust – im Gegensatz zur CNV aufgrund einer AMD – zunächst relativ stabil bleibt. Durch eine zunehmende chorioretinale Atrophie folgt jedoch im Laufe weniger Jahre eine sukzessive und progressive Verschlechterung der Sehschärfe, die unbehandelt meist bis zur Erblindung im Sinne des Gesetzes fortschreitet.² *Yoshida et al.* (2003) konnten in einer retrospektiven Studie zeigen, dass in einem Beobachtungszeitraum von fünf Jahren fast 90% der Patienten mit einer mCNV einen Visus von 0,1 (10% der Norm bzw. 20/200 Snellen) oder weniger aufwiesen und somit als sehbehindert galten (18). Eine frühzeitige Behandlung ist somit bei allen Patienten mit einer aktiven mCNV indiziert, um

² Eine Erblindung im Sinne des Gesetzes liegt in Deutschland und gemäß der *World Health Organization* (WHO) bei einem Visus von unter 0,05 (<5% der Norm bzw. <20/400 Snellen) vor. In den USA liegt der Schwellenwert bei <0,1 (<10% der Norm bzw. <20/200 Snellen) (vgl. hierzu auch *Wong et al.* 2014).

langfristige und irreparable Visusbeeinträchtigungen zu vermeiden (2). Abbildung 1 zeigt den progressiven Verlust der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA, engl. *Best Corrected Visual Acuity*) im natürlichen Krankheitsverlauf über die Zeit.

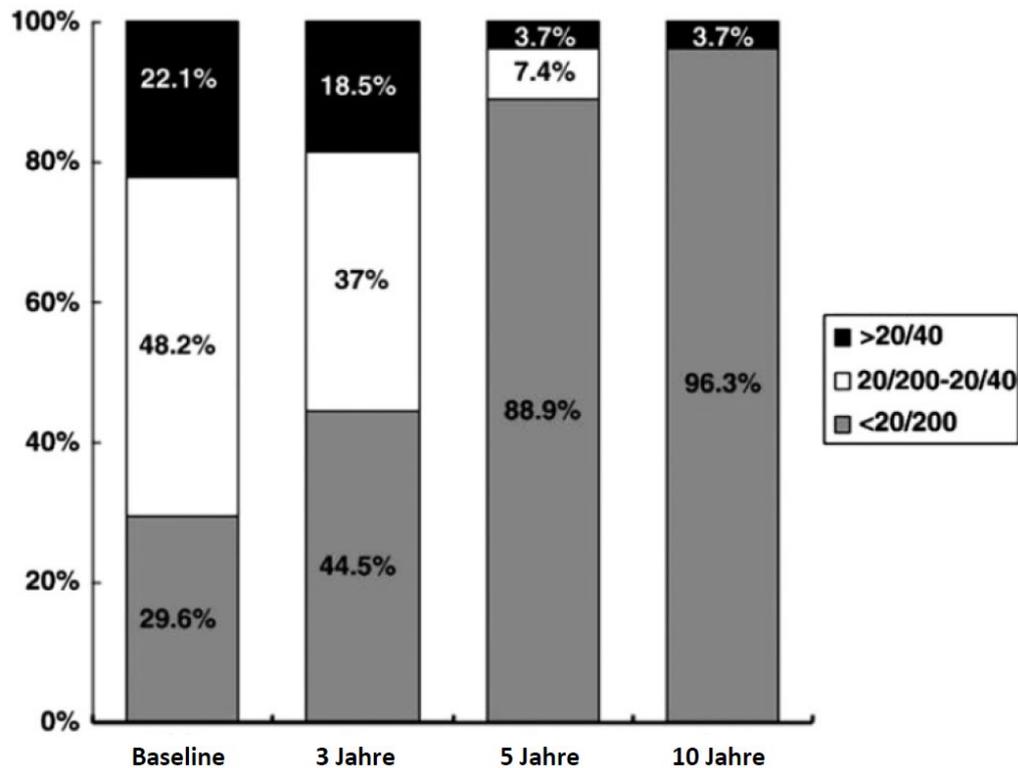


Abbildung 1: Änderung der bestkorrigierten Sehschärfe im natürlichen Krankheitsverlauf der mCNV (modifiziert nach (2, 18))

Charakterisierung der Zielpopulation

Aflibercept ist zugelassen bei Erwachsenen zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen choroidalen Neovaskularisation (mCNV). Personen unter 18 Jahren sind somit nicht Bestandteil der Zielpopulation. Morphologisch geht eine Visusbeeinträchtigung mit dem Vorliegen einer subfovealen CNV oder dem Vorliegen des Fuchs-Flecks einher. Die starke Korrelation zwischen der Visusbeeinträchtigung mit dem Vorliegen einer subfovealen CNV oder dem Vorliegen des Fuchs-Flecks ist jeweils empirisch belegt (19-22). Eine Visusbeeinträchtigung kann jedoch auch bereits bei einer juxtafovealen CNV auftreten (23). Die Wahrscheinlichkeit ist zudem sehr hoch, dass sich die Neovaskularisation ausdehnt und aus der ursprünglichen juxtafovealen CNV eine subfoveale CNV wird (2). Bisherige Studien sind konsistent zu dem Schluss gekommen, dass die mCNV bei fast allen Patienten im natürlichen Krankheitsverlauf zu einer dramatischen und irreversiblen Visusbeeinträchtigung führt (2). Eine frühzeitige Behandlung ist deshalb bei allen Patienten mit einer aktiven mCNV indiziert, um langfristige und irreparable Visusbeeinträchtigungen zu vermeiden. Somit sind alle erwachsenen Patienten mit einer aktiven CNV Bestandteil der Zielpopulation.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Überblick zu den verschiedenen Therapieoptionen

Wie bereits in Abschnitt 3.1.2 dargelegt, kommen für das Anwendungsgebiet seit mehreren Jahren ausschließlich medikamentöse Therapien mit Inhibitoren des *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) in Frage, da die bessere und nachhaltigere Wirksamkeit der VEGF-Inhibitoren gegenüber anderen Therapieoptionen mittlerweile belegt ist (24, 25). Vor Einführung dieser Optionen war auch eine photodynamische Behandlung mit Verteporfin (vPDT) üblich (26). Lediglich in Ausnahmefällen kam vor der vPDT die Laserkoagulation und Makulachirurgie zum Einsatz (27). Die verschiedenen Therapieansätze werden im Folgenden kurz erläutert.

VEGF-Inhibitoren: Bei VEGF-Inhibitoren handelt es sich um Wirkstoffe, die an den Botenstoff VEGF binden und diesen so deaktivieren. VEGF weist erhöhte Konzentrationen im Glaskörper von Augen mit aktiver myoper CNV im Vergleich zu Kontrollen auf (16). Durch die Hemmung von VEGF wird verhindert, dass es zu Endothelzell-Proliferationen, Neovaskularisationen und Flüssigkeitsaustritt aus den Gefäßen kommt – allesamt Faktoren, von denen man annimmt, dass sie zur Progression einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen CNV beitragen. Die VEGF-Inhibitoren werden in Form intravitrealer Injektionen verabreicht.

Erst die Einführung von VEGF-Hemmern hat die Behandlung der mCNV wirklich revolutioniert. Anstelle einer Stabilisierung ist nun eine deutliche Besserung der Sehschärfe nicht nur möglich, sondern auch Therapieziel. Derzeit ist diese Therapie der Goldstandard zur Behandlung der mCNV vor allen anderen Behandlungsmodalitäten (6, 12). Als potenziell einsetzbare VEGF-Inhibitoren kommen die Wirkstoffe Aflibercept, Bevacizumab, Pegaptanib und Ranibizumab in Frage. Mit Ranibizumab steht seit 2013 die einzige – neben dem hier zu bewertenden Wirkstoff Aflibercept – zugelassene Substanz im relevanten Anwendungsgebiet zur Verfügung (27).

Photodynamische Therapie mit Verteporfin (vPDT): Die PDT mit Verteporfin war die erste zugelassene medikamentöse Therapie für die mCNV (26, 28). Nach intravenöser Gabe eines photosensiblen Farbstoffes akkumuliert dieser in den neugebildeten Gefäßen. Durch Laserlicht einer bestimmten Wellenlänge wird dieser aktiviert und bildet freie Radikale. Diese schädigen lokal das Gefäßendothel. So können diese Gefäße mit minimalem Schaden an umliegenden Strukturen verödet werden. Sub- und juxtafoveale Läsionen konnten so erstmalig gezielter behandelt werden. Eine Fibrosierung der CNV ist ausdrücklich erwünscht.

Im Anschluss an eine vPDT kommt es seltener zu einer Atrophie als nach einer Laserbehandlung, allerdings ist es möglich, dass größere Aderhautgefäße durch eine vPDT in Mitleidenschaft gezogen werden. Im Allgemeinen stabilisiert sich der Befund sowohl anatomisch als auch funktionell nach wenigen vPDT-Behandlungen (6).

Laserkoagulation: Lange Zeit waren Laserkoagulation und Makulachirurgie die einzigen Behandlungsoptionen der mCNV. Die thermische Wirkung des Lasers verödet die neugebildeten Gefäße und führt so zur Vernarbung juxta- oder extrafovealer Läsionen und kurzfristig zur Stabilisierung der Sehschärfe. Allerdings waren Rezidive häufig, nicht zuletzt dadurch, dass aus der Lasernarbe selbst sekundär eine CNV entstehen kann. Weiterhin dehnt sich mittelfristig die Atrophiezone um ein Laserareal aus, sodass es hier ebenfalls zu einem Absterben von Photorezeptoren mit Verlust an Sehschärfe kommen kann. Die Behandlung subfovealer Läsionen mit dem Laser ist nicht möglich und sogar kontraindiziert, da die Laserwirkung in dieser hochspezialisierten Region unweigerlich die für das scharfe Sehen verantwortlichen Photorezeptoren zerstören und das Sehen stärker verschlechtern würde als die Grunderkrankung (6, 12).

Makulachirurgie: Bei subfovealen Läsionen kann neben einer vPDT auch über eine submakuläre Chirurgie bzw. Makulatranslokation nachgedacht werden. Da chirurgische Verfahren mit einer größeren Manipulation und mehr Risiken (Netzhautablösung, proliferative Vitreoretinopathie, Doppelbilder, etc.) verbunden sind, muss die Anwendung für Patienten mit nur einem funktionsfähigen Auge vorsichtig diskutiert werden. Alle aufgeführten chirurgischen Verfahren weisen bei pathologischer Myopie eine schlechte Prognose auf und sollen laut Fachgesellschaften nur in Ausnahmefällen eingesetzt werden (27), da sie komplexe und hochriskante Eingriffe darstellen, deren Komplikationen die Sehschärfe ebenso bedrohen wie die CNV (6, 12).

Aflibercept (Eylea®) als neue Therapieoption

Der Bedarf an neuen, wirksamen, nachhaltig visusverbessernden und nebenwirkungsarmen Behandlungsmöglichkeiten zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer mCNV bei Erwachsenen ist trotz der bereits bestehenden Therapieoptionen weiterhin vorhanden. Durch die mCNV kommt es im Laufe von nur wenigen Jahren zu einer sukzessiven und progressiven Verschlechterung der Sehschärfe, die unbehandelt meist bis zur Erblindung der Betroffenen im Sinne des Gesetzes fortschreitet (18). Eine frühzeitige Behandlung ist somit bei allen Patienten mit einer aktiven mCNV indiziert, um langfristige und irreparable Visusbeeinträchtigungen zu vermeiden (2).

Bei Aflibercept handelt es sich um einen VEGF-Inhibitor, mit dem in der Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer mCNV bei Erwachsenen sehr gute Ergebnisse im klinischen Studienprogramm nachgewiesen werden konnten (23). In der Zulassungsstudie MYRROR wurde die sehr gute Wirksamkeit von Aflibercept in der Behandlung einer mCNV nachgewiesen. Nach einer initialen Injektion konnte unter monatlichen Kontrollen bei Bedarf nachbehandelt werden. Im Median benötigten die Patienten während des ersten Quartals der Studie zwei Injektionen und keine weiteren Injektionen in den folgenden drei Quartalen.

Dieses Ergebnis bestätigt indirekt die bereits aus anderen Indikationen bekannte, langanhaltende Wirksamkeit von Aflibercept. Aflibercept (Eylea[®]) ist bereits zugelassen und wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung

- der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD),
- einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenverschlusses (RVV) (Venenastverschluss [VAV] oder Zentralvenenverschluss [ZVV]) und
- einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems (DMÖ).

Aufgrund seiner hohen Wirksamkeit und nebenwirkungsarmen Anwendung zählt Aflibercept (Eylea[®]) in diesen Indikationen bereits zu den Standardtherapien (29).

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Vorbemerkungen

In einer Literaturrecherche (siehe Abschnitt 3.2.6) wurden drei relevante epidemiologische Informationsquellen identifiziert:

- Der Arbeitsausschuss „Ärztliche Behandlung“ des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen hat 2001 ein Gutachten zur photodynamischen Therapie erstellt und darin unter anderem die Prävalenz der mCNV in Deutschland geschätzt (30).
- Wong *et al.* (2014) veröffentlichten eine systematische Literaturrecherche zur Epidemiologie und Krankheitslast der PM und mCNV. Sie konnten bis zum 29.06.2012 insgesamt 38 relevante Publikationen identifizieren (16).
- Schargus *et al.* (2013) haben im Jahr 2012 eine Befragung mit deutschen Ophthalmologen durchgeführt, in der die Ärzte unter anderem schätzen sollten, wie viele Patienten mit PM und mCNV sie in einem durchschnittlichen Jahr betreuen (1). Von 7.500 deutschen Ophthalmologen wurde eine repräsentative Stichprobe von 800 Augenärzten zufällig ausgewählt, von denen 340 an der Befragung teilnahmen.

Auf Basis dieser Informationsquellen wird die Prävalenz und Inzidenz der mCNV in Deutschland geschätzt. Dabei wird auch die Unsicherheit der Schätzung diskutiert. Da das Gutachten des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen älter ist als die anderen beiden Quellen und die derzeit verfügbare Evidenz somit nicht vollständig enthalten ist, werden die Ergebnisse des Gutachtens lediglich zur Plausibilisierung der geschätzten Prävalenz in Deutschland herangezogen.

Da die mCNV – wie in Abschnitt 3.2.1 beschrieben – die Folge einer PM ist und in den meisten Studien die Prävalenz der mCNV auf Basis von Patienten mit einer PM geschätzt wurde, ist es notwendig, zusätzlich die Prävalenz (und Inzidenz) der PM in der Bevölkerung darzustellen.

Der nachfolgende Abschnitt gliedert sich deshalb wie folgt:

1. Prävalenz und Inzidenz der PM in der Bevölkerung
2. Prävalenz und Inzidenz der mCNV bei Patienten mit einer PM
3. Bewertung der Informationsquellen hinsichtlich ihrer Aussagekraft und Übertragbarkeit auf Deutschland
4. Schätzung und Plausibilisierung der Prävalenz und Inzidenz der mCNV in Deutschland.

1. Prävalenz und Inzidenz der PM in der Bevölkerung

Wong et al. (2014)

In dem systematischen Review wurden fünf bevölkerungsbezogene Studien identifiziert, die Informationen zur Prävalenz der PM bei Erwachsenen enthalten. Hierbei zeigte sich eine beachtliche Heterogenität u. a. hinsichtlich des Zeitraums, der Definition der Erkrankung und der Patientenpopulation: Vier Studien wurden nach dem Jahr 2000 publiziert. Eine Studie wurde in Australien durchgeführt, die anderen vier Studien stammen aus dem asiatischen Raum. Die PM wurde in vier Studien als myopische Retinopathie, in einer Studie als degenerative Myopie bezeichnet. Die eingeschlossenen Altersgruppen variieren zwischen den Studien von „keine Altersbeschränkung“ bis „ ≥ 49 Jahre“. Die Anzahl der jeweils eingeschlossenen Personen reicht von 1.992 bis 26.084. Die Studien sind in Tabelle 3-1 zusammengefasst.

Die in den Studien ermittelten bevölkerungsbezogenen Prävalenzen der PM liegen zwischen 0,9% und 3,1% (vgl. Abbildung 2). Zur Inzidenz der PM lieferten die in dem systematischen Review eingeschlossenen Studien keine Aussagen.

Tabelle 3-1: Prävalenz der PM in der Bevölkerung (modifiziert nach (16))

Referenz (Studiename)	Population	Definition der PM	Alter (Jahre)	Anzahl Patienten (Augen)	Patienten (Augen) mit PM	Prävalenz der PM
<i>Vongphanit et al.</i> 2002 (19) (The Blue Mountains Eye Study)	Städtische Bevölkerung der Blue Mountain Region in Australien	„Myope Retinopathie“: Symptome, die auf Degeneration von chorioretinalen Gewebe hinweisen	≥49	3.583 (7.166)	44 (67)	1,2%
<i>Hu et al.</i> 1987 (31)	China	„Degenerative Myopie“	Alle Altersgruppen	26.084 (52.168)	Nicht berichtet	0,95%
<i>Liu et al.</i> 2010 (20) (The Beijing Eye Study)	Einwohner von Beijing, China	„Myope Retinopathie“: Staphylom, Lacksprünge, Fuchs-Fleck oder chorioretinale Atrophie am hinteren Pol	≥40	4.319 (8.484)	132 (198)	3,1%
<i>Gao et al.</i> 2011 (32)	Ländliche Bevölkerung im nördlichen China	„Myope Retinopathie“: Staphylom, Lacksprünge, Fuchs-Fleck, myope chorioretinale Atrophie	≥30	6.603	(84)	0,9%
<i>Asakuma et al.</i> 2012 (33) (Hisayama Study)	Einwohner von Hisayama, Japan	„Myope Retinopathie“: chorioretinale Atrophie, Lacksprünge, Makuladegeneration	≥40	1.992 (3.784)	33(47)	1,74%

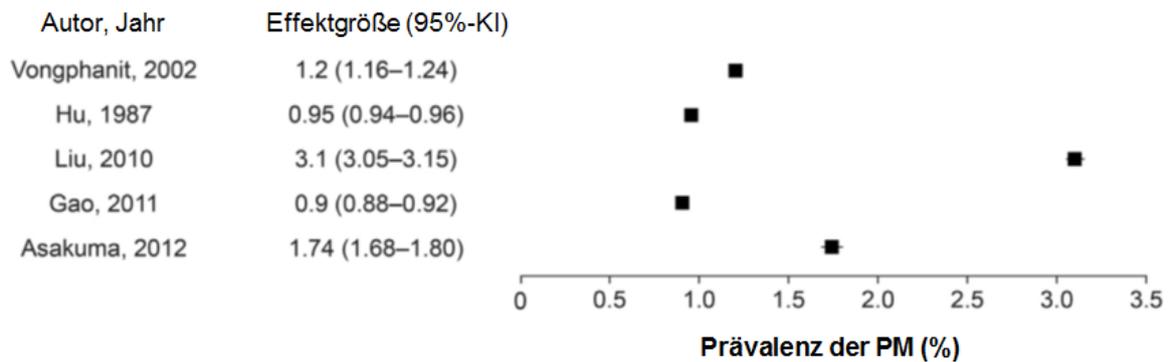


Abbildung 2: Prävalenz der PM in der Bevölkerung (modifiziert nach (16))

Schargus et al. (2013)

Gemäß den Schätzungen der befragten Augenärzte werden durchschnittlich ca. 130 Patienten (Median 70, Spannweite 2-3.000) mit einer PM (ohne Makuladegeneration und ohne CNV) pro Arzt und Jahr betreut (1). Dabei schätzten sie eine durchschnittliche Inzidenz von 36,7 Patienten (Median 20, Spannweite 0-380) mit einer PM (ohne Makuladegeneration und ohne CNV) pro Arzt und Jahr (vgl. Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Schätzungen der Prävalenz und Inzidenz der PM pro Arzt und Jahr (modifiziert nach (1))

	Anz. Ärzte (n) mit Angaben (Gesamt N=340)	Median [Spannbreite]	Mittelwert	SD
Prävalenz: Anzahl der Patienten pro Jahr				
Gesamtzahl Patienten in der Praxis	110	13.780 [3.500-100.000]	17.257,8	14.185,3
Anzahl pro Arzt	316	6.000 [20-36.000]	6.792,4	3.574,7
Anzahl Patienten mit Myopie	322	1.500 [10-6.000]	1.765,5	1.218,1
Anzahl hochmyope Patienten (≥ -6 Dioptrien)	317	150 [5-2.000]	230,7	278,6
Anzahl Patienten mit PM (ohne MD, ohne CNV)	312	70 [2-3.000]	129,3	242,8
Anzahl Patienten mit PM mit MD (ohne CNV)	312	20 [0-630]	39,6	64,8
Inzidenz: Anzahl der Patienten pro Jahr				
Anzahl mit PM (ohne MD, ohne CNV)	329	20 [0-380]	36,7	53,2
Anzahl mit PM mit MD (ohne CNV)	302	8 [0-180]	14,0	21,4

MD: Makuladegeneration, SD: Standardabweichung

Epidemiologische Einflussfaktoren auf die PM

In der Literatur wird häufig der Einfluss der Ethnizität auf die Prävalenz der PM diskutiert (2, 16). Die These, dass eine PM in der asiatischen Bevölkerung häufiger auftritt als bei Kaukasiern, wird durch aktuelle Studien nicht mehr gestützt (12). Vielmehr scheinen Umwelteinflüsse (z. B. Urbanisierung) und das Freizeitverhalten bedeutendere Einflussfaktoren für das Auftreten einer PM zu sein (12). In dem systematischen Review von *Wong et al.* (2014) ist ebenfalls kein offensichtlicher Unterschied hinsichtlich der Prävalenz der PM zwischen Kaukasiern und Asiaten erkennbar. Darüber hinaus gibt es Hinweise darauf, dass die Prävalenz der PM mit zunehmendem Alter leicht ansteigt und bei Frauen tendenziell häufiger auftritt als bei Männern (19, 33). Für verlässliche Aussagen liegen jedoch zu wenige Daten vor. Als weitere Einflussfaktoren werden in der Literatur die axiale Länge des Augapfels, die Höhe des Refraktionsfehlers und die Familienanamnese diskutiert (2, 16).

2. Prävalenz und Inzidenz der mCNV bei Patienten mit einer PM

Wong et al. (2014)

In dem systematischen Literaturreview von *Wong et al. (2014)* wurden fünf Studien mit Daten zur Prävalenz der mCNV identifiziert (16). Für alle Studien wurde die Prävalenz der mCNV als Verhältnis von betroffenen Augen bei untersuchten pathologisch myopen Augen dargestellt. In zwei Studien liegen bevölkerungsbezogene Daten vor. In den anderen drei Studien wurden Patientenkollektive mit einer PM untersucht. Drei Studien wurden nach dem Jahr 2000 publiziert. In drei Studien liegen Daten für Kaukasier (USA und Australien) vor, während die anderen beiden Studien im asiatischen Raum durchgeführt wurden. Hinsichtlich der Definition einer PM (Refraktionsfehler, axiale Länge des Augapfels, degenerative Netzhautveränderung) weisen die Studien teilweise deutliche Unterschiede auf. Auch die Definition von mCNV variiert teilweise zwischen den Studien. Das Vorliegen eines Fuchsflecks war jedoch in vier der fünf Studien ein Definitionskriterium für die CNV. Die beiden bevölkerungsbezogenen Studien haben Personen ≥ 40 Jahre bzw. ≥ 49 Jahre untersucht. Bei den anderen Studien gab es hinsichtlich des Alters keine Einschränkungen. Die ausgewertete Anzahl an Patienten mit PM reicht von 44 bis 429. Die Studien sind in Tabelle 3-3 als Übersicht zusammengefasst.

Tabelle 3-3: Prävalenz der mCNV bei PM (modifiziert nach (16))

Referenz (Studienname)	Population	Definition PM	Definition mCNV	Alter (Jahre)	Anzahl Personen (Augen) mit PM	Prävalenz der mCNV ¹ (Augen)
Studien mit Patienten mit einer PM						
<i>Curtin et al.</i> 1970 (8)	Myopie Klinik Manhattan (USA)	Axiale Länge ≥26,5mm	Fuchs-Fleck	Alle Alters- gruppen	(538)	- (5,2%);
<i>Grossniklaus et al.</i> 1992 (14)	Eye Pathology Laboratory Baltimore (USA)	Axiale Länge 25,5 bis 26,5 mm und Refraktionsfehler -5,0 bis -7,5 dpt	„Subretinale Neovaskularisation“ Fuchs-Fleck	Alle Alters- gruppen	202 (308)	- (5,2%)
<i>Hayashi et al.</i> 2010 (34)	High Myopia Clinic, Tokyo (Japan)	„PM“ Refraktionsfehler ≥ -8 dpt oder axiale Länge ≥26,5mm	Choroidale Neovaskularisation	Alle Alters- gruppen	429 (806)	19,3% ¹ (11,3%)
Bevölkerungsbezogene Studien						
<i>Vongphanit et al.</i> 2002 (19) (The Blue Mountains Eye Study)	Städtische Bevölkerung der Blue Mountain Region in Australien	„Myope Retinopathie“: Symptome, die auf Degeneration von chorioretinalem Gewebe hinweisen	CNV oder Fuchs- Fleck	≥49	44 (67)	9,1% ¹ (6,0%)
<i>Liu et al.</i> 2010 (20)	Einwohner von Beijing, China	„Myope Retinopathie“: Staphylom, Lacksprünge, Fuchs-Fleck oder chorioretinale Atrophie am hinteren Pol	Fuchs-Fleck	≥40	132 (198)	2,3% ¹ (1,5%)

¹ Eigene Berechnung (sofern möglich): Anzahl der Patienten mit einer mCNV im Verhältnis zur Anzahl der untersuchten Patienten mit einer PM.

Die Prävalenz der CNV bei einer PM wurde im Review von *Wong et al.* (2014) für alle Studien jeweils als Verhältnis der betroffenen Augen im Verhältnis zur Anzahl der untersuchten Augen berechnet, da die genauen Patientenzahlen nicht in jeder Primärstudie berichtet wurden. Eine Berechnung der Prävalenz auf Basis von Patienten mit PM ist deshalb

nicht für jede Studie möglich. Die Prävalenz der Augen mit mCNV bei pathologisch myopen Augen variiert in den Studien von 1,5% bis 11,3% (vgl. Abbildung 3).

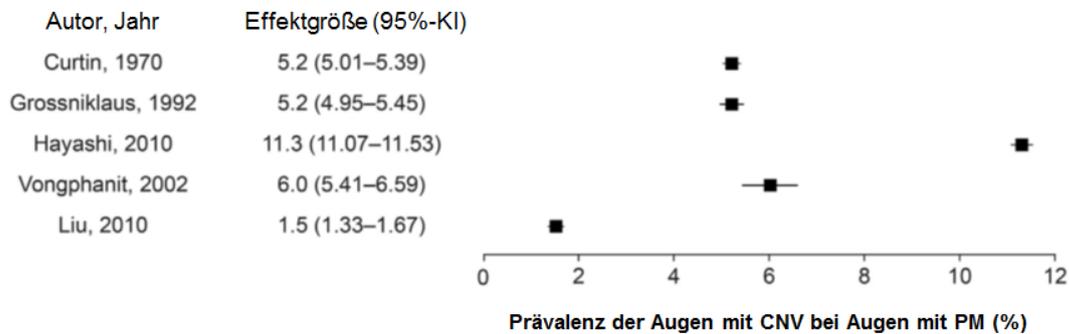


Abbildung 3: Prävalenz der Augen mit choroidaler Neovaskularisation bei pathologisch myopen Augen (modifiziert nach (16))

Die Prävalenz der mCNV kann in drei Studien auf Basis der Patientenanzahl ermittelt werden (19, 20, 34). *Vongphanit et al.* (2002) haben bei 44 Patienten mit einer PM einen Patienten mit bestehender CNV und drei Patienten mit Fuchs-Fleck identifiziert. Das entspricht einer Prävalenz von 9,1% (19). In der Studie von *Liu et al.* (2010) lag ein Fuchs-Fleck bei drei von 132 Patienten (2,3%) mit einer PM vor (20). *Hayashi et al.* (2010) haben in ihrer Studie 83 Patienten mit einer CNV identifiziert (34). Ausgehend von 429 Patienten mit einer PM entspricht dies einer Prävalenz von 19,3%. Die Prävalenz der mCNV bei Patienten mit einer PM ist somit durchweg höher als der von *Wong et al.* (2014) jeweilig berechnete Anteil an Augen mit mCNV bei pathologisch myopen Augen. Dies lässt sich dadurch erklären, dass in den Studien jeweils bei einem sehr hohen Anteil der Patienten beide Augen untersucht wurden (50-88%), der Anteil an Patienten mit bilateraler mCNV jedoch deutlich geringer ist (8,8%-23%) (8, 34, 35).

Zur Inzidenz der mCNV haben *Wong et al.* (2014) lediglich eine Informationsquelle identifiziert: In einer retrospektiven Beobachtungsstudie haben in einem Zeitraum über durchschnittlich 10,8 Jahre 14,7% der untersuchten 218 Patienten mit einer PM eine CNV entwickelt (36).

Schargus et al. (2013)

Gemäß den Schätzungen der Ärzte werden durchschnittlich 13,3 (Median 5, Spannweite 0-400) Patienten mit CNV bei PM pro Arzt und Jahr betreut. Die Autoren ermitteln für die mCNV auf der Basis von durchschnittlich 129,3 betreuten Patienten mit einer PM pro Arzt und Jahr eine Prävalenz von ca. 10,3%. Die Inzidenz wird auf durchschnittlich 5,8 (Median 3, Spannweite 0-50) Patienten mit CNV pro Augenarzt und Jahr geschätzt (vgl. Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Schätzungen der Prävalenz und Inzidenz der CNV bei PM pro Arzt und Jahr (modifiziert nach (1))

	Anz. Ärzte (n) mit Angaben (Gesamt N=340)	Median [Spannbreite]	Mittelwert	SD
Prävalenz: Anzahl der Patienten pro Jahr				
Anzahl Patienten mit CNV bei PM	311	5 [0-400]	13,3	30,3
Anzahl Patienten mit CNV bei PM, beide Augen	292	3 [0-300]	8,5	25,9
Inzidenz: Anzahl der Patienten pro Jahr				
Anzahl Patienten mit CNV bei PM	286	3 [0-50]	5,8	8,5

SD: Standardabweichung

Epidemiologische Einflussfaktoren auf die mCNV

Wong *et al.* (2014) identifizierten acht Studien, in denen das Geschlechterverhältnis bei Patienten mit einer mCNV untersucht wurde (16). In allen acht Studien überwiegt der Anteil an weiblichen Patienten (52%-92%). Die genaue Altersverteilung der Patienten mit mCNV ist allerdings bislang nur unzureichend charakterisiert. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass auch viele Patienten unter 50 Jahren betroffen sind (15, 16). In einer retrospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass bei 62% der Patienten unter 50 Jahren eine Myopie die Hauptursache für eine CNV war (15). In einer Studie von Hayashi *et al.* (2010) wiesen 83 identifizierte Patienten mit mCNV ein Durchschnittsalter von 49,4 Jahren (SD 13,6 Jahre) auf (34). Leviziel *et al.* (2013) berichten bei 73 retrospektiv ausgewerteten Patienten mit mCNV ein Durchschnittsalter von 54,4 Jahren (SD 14 Jahre) (35).

Ferner ist das Risiko, dass Patienten mit einer vorhandenen mCNV im zweiten Auge ebenfalls eine mCNV entwickeln, vergleichsweise hoch. So ergab eine Beobachtungsstudie, dass 34,8% der entdeckten mCNV-Patienten über einem Zeitraum von durchschnittlich ca. 8 Jahren eine mCNV im zweiten Auge entwickelt haben (36). In einer retrospektiven Studie mit 73 mCNV-Patienten lag bei 17 (23%) eine bilaterale mCNV vor (35). Curtin *et al.* (1988) wiesen bei 16,7% der Patienten eine bilaterale mCNV nach (8). In einer weiteren retrospektiven Beobachtungsstudie lag der Anteil an bilateraler mCNV bei 8,8% (34).

3. Bewertung der epidemiologischen Daten hinsichtlich ihrer Aussagekraft und Übertragbarkeit auf Deutschland

Wong et al. (2014)

Anhand der Ergebnisse des systematischen Literaturreviews schlussfolgern die Autoren, dass die Prävalenz der PM bei Erwachsenen zwischen 0,9% und 3,1% und die Prävalenz der CNV bei Patienten mit PM zwischen 5,2% und 11,3% liegt (16). Bei der Anwendung und Interpretation der Daten sind folgende Aspekte zu berücksichtigen:

- Die *Definitionen von PM und mCNV* weichen in den Primärstudien teils voneinander ab. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass sich die untersuchten Patientenpopulationen zwischen einigen Studien unterscheiden.
- Hinsichtlich des *Alters der Patientenpopulationen* gibt es in einigen Studien Einschränkungen. So wurden in einigen Studien nur Personen untersucht, die ein gewisses Mindestalter (≥ 30 bis ≥ 49 Jahre) aufweisen. Dieser Aspekt scheint jedoch unkritisch zu sein. Zum einen treten die PM und die mCNV auch bei jüngeren Erwachsenen häufig auf: das Durchschnittsalter der Patienten mit einer mCNV wird z. B. in zwei Studien berichtet und liegt bei 49,4 Jahren bzw. 54,4 Jahren. Zum anderen können keine systematischen Unterschiede bei den Prävalenzen zwischen den Studien ohne Alterseinschränkungen und den Studien, bei denen ein Mindestalter als Einschlusskriterium vorlag, festgestellt werden.
- Die im Review ausgewerteten Primärstudien weisen hinsichtlich des *Zeitpunkts ihrer Veröffentlichung* eine Spannweite von 42 Jahren auf. Ein zeitlicher Trendverlauf der Prävalenz lässt sich anhand der Daten nicht ableiten. Vielmehr sind die berechneten Prävalenzen über die Zeit hinweg robust.
- In vier der fünf Studien war der Fuchs-Fleck ein *Definitionskriterium der mCNV*. Der Fuchs-Fleck ist morphologisch mit einer deutlichen Visusbeeinträchtigung verbunden. Somit ist das Kriterium „Visusbeeinträchtigung“ in den berichteten Prävalenzdaten dieser vier Studien berücksichtigt. Die einzige Studie, bei der unklar ist, ob bei den identifizierten Patienten mit einer CNV eine Visusbeeinträchtigung vorliegt, ist die retrospektive Beobachtungsstudie von *Hayashi et al. (2010)* (34). In dieser Studie war die Prävalenz der mCNV bei Patienten mit PM am höchsten: Bei 19,3% der untersuchten Patienten bzw. bei 11,3% der untersuchten Augen wurde eine CNV entdeckt. Es wurde nicht berichtet, bei wie vielen Patienten ein Fuchs-Fleck vorliegt.
- Bei der Interpretation der im systematischen Review berichteten Prävalenzen für die mCNV von 5,2% bis 11,3% muss berücksichtigt werden, dass die Prävalenzen *ein Verhältnis von betroffenen zu untersuchten Augen* darstellen. In den Studien, in denen eine Berechnung der Prävalenz auf Basis von untersuchten Patienten möglich ist, erhöht sich die Prävalenz jeweils durch die Umrechnung. Dies lässt sich dadurch erklären, dass in den Studien jeweils bei einem sehr hohen Anteil der Patienten beide Augen untersucht worden sind (50%-88%), der Anteil an Patienten mit bilateraler

mCNV allgemein jedoch deutlich geringer ist (8,8%-23%) (8, 34, 35). Somit ist es sehr wahrscheinlich, dass die Spannweite von 5,2% bis 11,3% eine Unterschätzung der tatsächlichen Prävalenz der mCNV bei Patienten mit einer PM darstellt. Auch Wong *et al.* (2014) schlussfolgern, dass die ermittelte Spannweite vermutlich eine Unterschätzung darstellt, da die in weiteren Studien berichtete Prävalenz der Visusbeeinträchtigung infolge einer PM höher ist, als die berechnete Prävalenz der mCNV, die mCNV jedoch als häufigste visusbeeinträchtigende Komplikation der PM gilt (16).

Schargus *et al.* (2013)

Die Daten der Studie spiegeln eine direkte Einschätzung der Ophthalmologen zur Versorgungsrealität in Deutschland wider. Für diese Studie müssen jedoch mehrere Limitationen berücksichtigt werden:

- Die Autoren geben an, dass eine Stichprobe von 800 deutschen Augenärzten schriftlich befragt wurde, die hinsichtlich regionaler Verteilung und Spezialisierungsgrad repräsentativ für die Grundgesamtheit der bundesdeutschen Ophthalmologen war. Die Rücklaufquote der Fragebögen betrug jedoch lediglich 42,5% (n=340). Die *Repräsentativität* der befragten Stichprobe ist daher nicht gewährleistet. Eine Extrapolation der Ergebnisse auf die deutsche Bevölkerung bzw. die GKV-Zielpopulation wäre deshalb mit einer sehr hohen Unsicherheit behaftet.
- Eine weitere Limitation ist, dass die Ärzte gebeten wurden, eine *retrospektive Einschätzung* zur durchschnittlich betreuten Patientenanzahl pro Jahr zu geben. Es ist unklar, auf welcher Datenbasis die Ärzte diese Einschätzung vorgenommen haben. Retrospektive Schätzungen sind häufig durch Erinnerungsverzerrungen (*recall bias*) beeinflusst. Vor allem bei weit zurückliegenden Ereignissen können sich Personen in der Regel nicht mehr genau erinnern und machen dadurch ungenaue Angaben. Die Angaben der Ärzte unterliegen somit einer hohen Unsicherheit.
- In der Studie ist unklar, ob bei allen betreuten Patienten mit einer mCNV eine *Visusbeeinträchtigung* vorliegt. Es ist jedoch unwahrscheinlich, dass die Schätzungen der Ärzte einen bedeutenden Anteil an Zufallsbefunden enthalten. Die Anzahl an Patienten mit einer mCNV, die von Ärzten betreut werden, aber bei denen keine Visusbeeinträchtigung durch eine mCNV vorliegt, kann somit als gering angesehen werden.
- Die Studie enthält keine Aussagen darüber, ob in Deutschland *Kinder oder Jugendliche* mit einer mCNV betreut werden. In der gesichteten Literatur konnten keine Hinweise gefunden werden, dass die mCNV bei Kindern und Jugendlichen auftritt. Somit kann höchstens von Einzelfällen ausgegangen werden, die von der Häufigkeit her vernachlässigbar sind.

Zusammenfassung

Beide identifizierten Informationsquellen weisen Limitationen auf. Insgesamt ist die Aussagekraft der Daten aus dem systematischen Literaturreview von *Wong et al.* (2014) jedoch deutlich höher einzustufen, als die Aussagekraft der Daten aus der Befragung von *Schargus et al.* (2013). Zum einen basieren die Angaben zur Prävalenz der PM und mCNV im systematischen Review auf jeweils fünf, teilweise bevölkerungsbezogenen, Studien. Durch die Varianz in den Studienergebnissen lässt sich auch die bestehende Unsicherheit bei der Schätzung der Prävalenz in Deutschland besser abbilden. Zum anderen basieren die Ergebnisse im Literaturreview auf Auswertungen von medizinischen Akten mit vorab festgelegten Definitionen für die PM und die mCNV. Die Daten sind somit objektiver und zuverlässiger, als die retrospektiven Schätzungen der Augenärzte in der Studie von *Schargus et al.* (2013). Zudem ist eine Extrapolation der Studienergebnisse von *Schargus et al.* (2013) auf die GKV-Zielpopulation aufgrund von Bedenken hinsichtlich der Repräsentativität der Stichprobe mit einer sehr hohen Unsicherheit verbunden. Aus diesen Gründen werden primär die Daten aus dem systematischen Literaturreview von *Wong et al.* (2014) zur Ermittlung der Prävalenz der mCNV in Deutschland bzw. der GKV-Zielpopulation herangezogen. Die Daten aus der Befragung von *Schargus et al.* (2013) werden lediglich zur Plausibilisierung verwendet.

Laut *Wong et al.* (2014) liegt die Prävalenz der PM in Bevölkerung zwischen 0,9% und 3,1% und die Prävalenz der CNV bei PM zwischen 5,2% und 11,3% (16). Nachfolgend wird erläutert und begründet, welche Daten aus *Wong et al.* (2014) zur Schätzung der Prävalenz der mCNV in Deutschland herangezogen werden.

Prävalenz der CNV bei PM: Die Spannweite für die Prävalenz der CNV bei PM wurde von den Autoren auf Basis von untersuchten Augen mit PM berechnet, da die Anzahl der untersuchten Personen nicht in jeder Primärstudie berichtet wurde. Wie in den vorangegangenen Abschnitten erläutert, ist es wahrscheinlich, dass diese Berechnungen eine Unterschätzung der tatsächlichen Prävalenz darstellen. Insgesamt kann die von *Wong et al.* (2014) vorgeschlagene Spannweite von 5,2% bis 11,3% jedoch von der Größenordnung als plausibel angesehen und bei der Schätzung der Prävalenz in Deutschland berücksichtigt werden.

Prävalenz der PM in der Bevölkerung: Während die berichteten Prävalenzen in den Studien von *Gao et al.* (2011), *Hu et al.* (1987) und *Vongphanit et al.* (2002) mit einer Spannweite von 0,9% bis 1,2% vergleichbar und konsistent sind, stellen die Prävalenzen in den Studien von *Asakuma et al.* (2012) und *Liu et al.* (2010) Ausreißer nach oben dar (1,7% bzw. 3,1%) (20, 21, 33-35). Die genauen Gründe für diese Diskrepanz sind unklar. Legt man jedoch bei der Berechnung der Prävalenz der mCNV in Deutschland die abweichend hohen Prävalenzen der PM von *Asakuma et al.* (2012) und *Liu et al.* (2010) zusammen mit der oben genannten Spannweite der Prävalenz der CNV bei PM zugrunde, erhält man für die Zielpopulation („Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen choroidalen Neovaskularisation (mCNV)“) eine vergleichbar hohe bzw. höhere Anzahl an Patienten im Vergleich zum Indikationsgebiet „Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines

diabetischen Makulaödems (DMÖ)“ (37, 38). Eine solche Anzahl an Patienten wäre von der Größenordnung her nicht plausibel, da eine Visusbeeinträchtigung – nach allgemeinem Erkenntnisstand – häufiger aufgrund eines DMÖ als aufgrund einer mCNV auftritt. Für die Schätzung der Prävalenz der PM in der deutschen Bevölkerung wird deshalb eine Spannweite von 0,9% bis 1,2% herangezogen.

4. Schätzung der Prävalenz und Inzidenz der mCNV in Deutschland

Berechnung auf Basis von Wong et al. (2014)

Basierend auf Fortschreibungen des Zensus 2011 betrug die Bevölkerungsanzahl zum Stichtag 30.09.2014 ca. 81.083.600 Personen (39). Davon waren ca. 13,13 Millionen Personen unter 18 Jahre alt (40). Somit ergeben sich ungefähr 67,95 Millionen erwachsene Personen in Deutschland.

Für die bevölkerungsbezogene Prävalenz der PM wird – wie im vorherigen Abschnitt beschrieben – eine Spannweite von 0,9% bis 1,2% herangezogen. Bei der Prävalenz der CNV bei Patienten mit PM wird die von *Wong et al. (2014)* vorgeschlagene Spannweite von 5,2% bis 11,3% zugrunde gelegt (16). Überträgt man diese Prävalenzen auf die erwachsene Bevölkerung in Deutschland, erhält man die folgenden Spannweiten:

Prävalenz der PM bei Erwachsenen in Deutschland

Untergrenze: 67,95 Millionen Erwachsene x 0,9% = 611.550

Obergrenze: 67,95 Millionen Erwachsene x 1,2% = 815.400

Prävalenz der Visusbeeinträchtigung aufgrund einer mCNV bei Erwachsenen in Deutschland

Untergrenze: 611.550 Personen mit PM x 5,2% = 31.800

Obergrenze: 815.400 Personen mit PM x 11,3% = 92.140

Die Anzahl der Erwachsenen mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer mCNV in Deutschland liegt demnach zwischen 31.800 und 92.140 Personen. Die große Spannweite spiegelt die bestehende Unsicherheit in der Datenlage wider.

Für die Inzidenz der mCNV liegen keine validen Daten vor, so dass die Inzidenz der mCNV in Deutschland nicht ermittelt werden kann.

Plausibilisierung der Schätzung

Zur Plausibilisierung der Prävalenz der mCNV in Deutschland können neben der bereits erwähnten Befragung von *Schargus et al.* (2013) (1) und dem Gutachten des Arbeitsausschusses „Ärztliche Behandlung“ des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen zur photodynamischen Therapie (PDT) (30) noch weitere Studien mit Daten zur Prävalenz der Visusbeeinträchtigung bei PM herangezogen werden (16):

1. *Schargus et al.* (2013) haben in ihrer Studie für die mCNV eine Prävalenz von 10,3% bei Patienten mit einer PM berechnet. Der Wert liegt innerhalb der Spannweite, die *Wong et al.* (2014) in ihrem systematischen Review ermittelt haben. Durchschnittlich werden laut den Angaben der befragten Augenärzte ca. 13,3 Patienten pro Arzt und Jahr betreut. Überträgt man diesen Wert auf die aktuell ca. 6.900 berufstätigen ambulanten und stationären Augenärzte (41), kann von ca. 91.770 Patienten mit einer mCNV in Deutschland ausgegangen werden. Dieser Wert liegt im oberen Bereich der berechneten Spannweite von 31.800 bis 92.140 Patienten mit einer mCNV. Eine Extrapolation der Ergebnisse aus der Stichprobe auf alle berufstätigen Augenärzte ist jedoch mit einer sehr hohen Unsicherheit behaftet, da die Repräsentativität der Stichprobe kritisch hinterfragt werden muss und die Angaben der Augenärzte lediglich retrospektive Schätzungen darstellen.
2. Der Arbeitsausschuss „Ärztliche Behandlung“ des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen hat 2001 ein Gutachten zur PDT erstellt und darin unter anderem die Prävalenz der mCNV in Deutschland geschätzt (30). Für die Prävalenz der mCNV hat der Arbeitsausschuss eine Spannweite von 50.000 bis 150.000 angegeben. Der Arbeitsausschuss geht bei der Berechnung der Prävalenz von der gesamten deutschen Bevölkerung (82 Millionen Einwohner) aus und schließt somit Kinder und Jugendliche mit ein. In der Literatur konnten jedoch keine Hinweise gefunden werden, dass die mCNV bei Kindern und Jugendlichen auftritt. Somit kann hier höchstens von Einzelfällen ausgegangen werden, die von der Häufigkeit her vernachlässigbar sind. Bezieht man bei der Berechnung lediglich die erwachsene Bevölkerung ein, erhält man eine Spannweite von 41.900 bis 125.700. Diese Anzahl ist von der Größenordnung her vergleichbar mit der berechneten Spannweite von 31.800 bis 92.140.
3. *Wong et al.* (2014) haben eine Reihe von weiteren bevölkerungsbezogenen Studien identifiziert, die Informationen zur Prävalenz der Visusbeeinträchtigung aufgrund einer PM enthalten (16). Da die mCNV als häufigste visusbeeinträchtigende Komplikation der PM gilt, nutzen die Autoren die Ergebnisse dieser Studien, um die berechnete Spannweite der Prävalenz der mCNV bei PM (5,2% bis 11,3%) zu plausibilisieren. Sie kommen dabei zu dem Schluss, dass die berechnete Spannweite die tatsächliche Prävalenz der mCNV bei PM möglicherweise geringfügig unterschätzt. Die jeweiligen Prävalenzen weichen jedoch nur geringfügig voneinander ab, so dass die Ergebnisse konsistent sind.

Insgesamt sind die Ergebnisse der verschiedenen Informationsquellen zwar jeweils mit großer Unsicherheit behaftet, hinsichtlich ihrer Größenordnung jedoch vergleichbar und konsistent. Die berechnete Spannweite für die Prävalenz der mCNV in Deutschland von 31.800 bis 92.140 ist von der Größenordnung her deshalb plausibel.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Es ergeben sich keine Hinweise darauf, dass sich die Prävalenz und Inzidenz in den letzten Jahrzehnten geändert hat. Hinsichtlich der Prävalenz und Inzidenz der mCNV in Deutschland sind innerhalb der nächsten 5 Jahre deshalb keine wesentlichen Änderungen zu erwarten.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Aflibercept (Eylea®)	31.800 – 92.140	27.666 – 80.162

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen

müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Aktuell sind ca. 70,75 Millionen Personen in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versichert (42). Dies entspricht einem Anteil von ca. 87% der Gesamtbevölkerung. Geht man von einem gleichen prozentualen Patientenanteil bei gesetzlich versicherten und nicht gesetzlich versicherten Personen aus, ergibt sich für die GKV im Jahr 2015 eine Anzahl von 27.666 bis 80.162 erwachsenen Personen mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer mCNV.

Untergrenze: $31.800 \times 0,87 = 27.666$

Obergrenze: $92.140 \times 0,87 = 80.162$

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Aflibercept (Eylea®)	Erwachsene mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen choroidalen Neovaskularisation (mCNV)	kein Zusatznutzen belegbar	27.666 – 80.162

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der GKV-Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, ist identisch mit der in Tabelle 3-6 angegebenen Anzahl an GKV-Patienten in der Zielpopulation. Da zum Zeitpunkt der Berichtlegung des vorliegenden Dossiers allerdings keine direkt vergleichenden Studien zwischen dem zu untersuchenden Wirkstoff Aflibercept und der ZVT Ranibizumab vorliegen und auch ein valider indirekter Vergleich auf Basis der vorhandenen Studien nicht möglich ist, kann der Zusatznutzen nicht belegt werden.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2:

Zur Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation sowie des therapeutischen Bedarfs innerhalb der Erkrankung wurden in der Zeit von Mai bis Juni 2015 orientierende Recherchen in der Datenbank PUBMED (National Library of Medicine) sowie im Internet (z. B. Google Scholar) durchgeführt. Die Informationen wurden diversen nationalen und internationalen Fachpublikationen und Fachbüchern sowie den Stellungnahmen der deutschen Fachgesellschaften entnommen.

Abschnitte 3.2.3 bis 3.2.5:

Um epidemiologische Informationsquellen für die PM und die mCNV zu identifizieren, wurden im Juni und Juli 2015 Literaturrecherchen in den Datenbanken PUBMED (National Library of Medicine), EMBASE (DIMDI) und der Cochrane Library (Wiley) in englischer Sprache durchgeführt. Die letzte Aktualisierung der Recherchen erfolgte am 22.10.2015.

Zur Identifizierung von Publikationen zur PM wurden die Suchbegriffe „myopia“ oder „myopic“ mit den Begriffen „pathologic“, „degenerative“ oder „progressive“ kombiniert (vgl. Tabelle 3-7).

Für die mCNV wurden Publikationen gesucht, in denen die Begriffen „choroidal“, „neovascular“, „CNV“, „fuchs spot“, „forster-fuchs“, „retinal spot“ oder „disciform degeneration“ in Verbindung mit den Begriffen „myopia“ oder „myopic“ enthalten sind.

Beide Oberbegriffe wurden jeweils um einen Suchfilter für Beobachtungsstudien und epidemiologischen Studien ergänzt. In einer vorab durchgeführten orientierenden Recherche wurde bereits ein systematisches Literaturreview zur Epidemiologie der PM und mCNV identifiziert, in dem eine Recherche bis einschließlich Juni 2012 erfolgte. Aus diesem Grund wurde nur nach Literatur gesucht, die seit Juni 2012 publiziert wurde.

In Tabelle 3-7 ist beispielhaft die vollständige Suchhistorie der Datenbank PUBMED (*National Library of Medicine*) dargestellt.

Tabelle 3-7: Exemplarische Darstellung der vollständigen Suchhistorie in der Datenbank PUBMED (National Library of Medicine)

Suchschritt	Suchanfrage	Anzahl der Treffer
#13	Search #10 and #11	162
#12	Search #9 and #11	473
#11	Search (" 2012/06/01 "[Date - Publication] : " 3000 "[Date - Publication])	3543786
#10	Search #5 and #8	548
#9	Search #3 and #8	1732
#8	Search #6 or #7	2755391
#7	Search (((((((cohort[Title/Abstract]) OR longitudinal[Title/Abstract]) OR prospective[Title/Abstract]) OR retrospective[Title/Abstract]) OR cross sectional[Title/Abstract]) OR cross-sectional[Title/Abstract]) OR case control[Title/Abstract]) OR case-control[Title/Abstract]) OR follow-up[Title/Abstract]) OR observational[Title/Abstract]	1775581
#6	Search ((epidemiolog*[Title/Abstract]) OR prevalen*[Title/Abstract]) OR inciden*[Title/Abstract]	1333847
#5	Search #1 and #4	1163
#4	Search (((((((CNV) OR neovascular*) OR choroidal) OR fuchs spot) OR forster-fuchs*) OR retinal spot) OR disciform degeneration	85701
#3	Search #1 and #2	4109
#2	Search (((pathologic) OR retinopath*) OR degenerati*) OR progressi*	996192
#1	Search (myopia) OR myopic	20040

Alle Treffer wurden anhand des Titels und ggf. anhand der Zusammenfassung (abstract) auf ihre Relevanz hin geprüft. In Reviews wurde die Primärliteratur ebenfalls ausgewertet. Zusätzlich wurde die Literaturliste aller relevanten Publikationen nach weiteren potenziell relevanten epidemiologischen Datenquellen durchsucht.

Zudem wurden orientierende Recherchen in Internetsuchmaschinen (z. B. Google Scholar) und auf ausgewählten Webseiten (z.B. www.g-ba.de, www.nice.org.uk) durchgeführt.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Schargus M, Pauleikoff D, Haeusser-Fruh G, Maier MM. Choroidale Neovaskularisation (CNV) bei pathologischer Myopie (PM): epidemiologische Daten aus einer Versorgungsforschungsstudie bei Ophthalmologen in Deutschland. [Choroidal neovascularisation in pathological myopia: epidemiological data from a health services research study conducted in Germany]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2013;230(7):707-14. Epub 2013/05/15.
2. Neelam K, Cheung CM, Ohno-Matsui K, Lai TY, Wong TY. Choroidal neovascularization in pathological myopia. *Prog Retin Eye Res.* 2012;31(5):495-525. Epub 2012/05/10.
3. Miller DG, Singerman LJ. Natural history of choroidal neovascularization in high myopia. *Curr Opin Ophthalmol.* 2001;12(3):222-4. Epub 2001/06/05.
4. Fredrick DR. Myopia. *BMJ.* 2002;324(7347):1195-9. Epub 2002/05/23.
5. Seko Y, Fujikura H, Pang J, Tokoro T, Shimokawa H. Induction of vascular endothelial growth factor after application of mechanical stress to retinal pigment epithelium of the rat in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40(13):3287-91. Epub 1999/12/10.
6. Wong TY, Ohno-Matsui K, Leveziel N, Holz FG, Lai TY, Yu HG, et al. Myopic choroidal neovascularisation: current concepts and update on clinical management. *Br J Ophthalmol.* 2015;99(3):289-96. Epub 2014/07/06.
7. Curtin BJ. Adult myopia. *Acta Ophthalmol Suppl.* 1988;185:78-9. Epub 1988/01/01.
8. Curtin BJ. Pathologic myopia. *Acta Ophthalmol Suppl.* 1988;185:105-6. Epub 1988/01/01.
9. Kojima A, Ohno-Matsui K, Teramukai S, Ishihara Y, Shimada N, Yoshida T, et al. Estimation of visual outcome without treatment in patients with subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2006;244(11):1474-9. Epub 2006/04/22.
10. Yoshida T, Ohno-Matsui K, Ohtake Y, Takashima T, Futagami S, Baba T, et al. Long-term visual prognosis of choroidal neovascularization in high myopia: a comparison between age groups. *Ophthalmology.* 2002;109(4):712-9. Epub 2002/04/03.

11. Leveziel N, Yu Y, Reynolds R, Tai A, Meng W, Caillaux V, et al. Genetic factors for choroidal neovascularization associated with high myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(8):5004-9. Epub 2012/06/09.
12. Spaide RF, Ohno-Matsui K, Yannuzzi LA., editor. *Pathologic Myopia*: Springer New York Heidelberg Dordrecht London; 2014.
13. Wakabayashi T, Ikuno Y. Choroidal filling delay in choroidal neovascularisation due to pathological myopia. *Br J Ophthalmol.* 2010;94(5):611-5. Epub 2009/10/23.
14. Grossniklaus HE, Green WR. Pathologic findings in pathologic myopia. *Retina.* 1992;12(2):127-33. Epub 1992/01/01.
15. Cohen SY, Laroche A, Leguen Y, Soubrane G, Coscas GJ. Etiology of choroidal neovascularization in young patients. *Ophthalmology.* 1996;103(8):1241-4. Epub 1996/08/01.
16. Wong TY, Ferreira A, Hughes R, Carter G, Mitchell P. Epidemiology and disease burden of pathologic myopia and myopic choroidal neovascularization: an evidence-based systematic review. *Am J Ophthalmol.* 2014;157(1):9-25 e12. Epub 2013/10/09.
17. Macular Photocoagulation Study Group. Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Three-year results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol.* 1986;104(5):694-701. Epub 1986/05/01.
18. Yoshida T, Ohno-Matsui K, Yasuzumi K, Kojima A, Shimada N, Futagami S, et al. Myopic choroidal neovascularization: a 10-year follow-up. *Ophthalmology.* 2003;110(7):1297-305. Epub 2003/07/18.
19. Vongphanit J, Mitchell P, Wang JJ. Prevalence and progression of myopic retinopathy in an older population. *Ophthalmology.* 2002;109(4):704-11. Epub 2002/04/03.
20. Liu HH, Xu L, Wang YX, Wang S, You QS, Jonas JB. Prevalence and progression of myopic retinopathy in Chinese adults: the Beijing Eye Study. *Ophthalmology.* 2010;117(9):1763-8. Epub 2010/05/08.
21. Bottoni F, Tilanus M. The natural history of juxtafoveal and subfoveal choroidal neovascularization in high myopia. *Int Ophthalmol.* 2001;24(5):249-55. Epub 2003/10/09.
22. Hayashi K, Ohno-Matsui K, Yoshida T, Kobayashi K, Kojima A, Shimada N, et al. Characteristics of patients with a favorable natural course of myopic choroidal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2005;243(1):13-9. Epub 2004/08/04.
23. Ikuno Y, Ohno-Matsui K, Wong TY, Korobelnik JF, Vitti R, Li T, et al. Intravitreal Aflibercept Injection in Patients with Myopic Choroidal Neovascularization: The MYRROR Study. *Ophthalmology.* 2015;122(6):1220-7. Epub 2015/03/10.
24. Wolf S, Balciuniene VJ, Laganovska G, Menchini U, Ohno-Matsui K, Sharma T, et al. RADIANCE: a randomized controlled study of ranibizumab in patients with choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. *Ophthalmology.* 2014;121(3):682-92 e2. Epub 2013/12/12.

25. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ranibizumab for treating choroidal neovascularisation associated with pathological myopia. guidancenice.org.uk/ta298. 2013(November):1-41.
26. Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia with verteporfin. 1-year results of a randomized clinical trial--VIP report no. 1. *Ophthalmology*. 2001;108(5):841-52. Epub 2001/04/26.
27. Pauleikhoff D, Bertram B, Claessens D. Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zur Therapie der chorioidalen Neovaskularisation bei Myopie (Stand: März 2014). *Ophthalmologie*. 2014;111(3):229-34. Epub 2014/03/19.
28. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation: VISUDYNE® 15mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand der Information: September 2015. 2015.
29. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG); Retinologische Gesellschaft (RG); Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA). Die Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Therapeutische Strategien. 2014.
30. Geschäftsführung des Arbeitsausschusses „Ärztliche Behandlung“ des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen. Photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin bei altersabhängiger feuchter Makuladegeneration mit subfoveolären klassischen chorioidalen Neovaskularisationen. 2001.
31. Hu DN. Prevalence and mode of inheritance of major genetic eye diseases in China. *J Med Genet*. 1987;24(10):584-8. Epub 1987/10/01.
32. Gao LQ, Liu W, Liang YB, Zhang F, Wang JJ, Peng Y, et al. Prevalence and characteristics of myopic retinopathy in a rural Chinese adult population: the Handan Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(9):1199-204. Epub 2011/09/14.
33. Asakuma T, Yasuda M, Ninomiya T, Noda Y, Arakawa S, Hashimoto S, et al. Prevalence and risk factors for myopic retinopathy in a Japanese population: the Hisayama Study. *Ophthalmology*. 2012;119(9):1760-5. Epub 2012/05/15.
34. Hayashi K, Ohno-Matsui K, Shimada N, Moriyama M, Kojima A, Hayashi W, et al. Long-term pattern of progression of myopic maculopathy: a natural history study. *Ophthalmology*. 2010;117(8):1595-611, 611 e1-4. Epub 2010/03/09.
35. Leveziel N, Caillaux V, Bastuji-Garin S, Zmuda M, Souied EH. Angiographic and optical coherence tomography characteristics of recent myopic choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol*. 2013;155(5):913-9. Epub 2013/01/29.
36. Ohno-Matsui K, Yoshida T, Futagami S, Yasuzumi K, Shimada N, Kojima A, et al. Patchy atrophy and lacquer cracks predispose to the development of choroidal neovascularisation in pathological myopia. *Br J Ophthalmol*. 2003;87(5):570-3. Epub 2003/04/26.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss [G-BA]. 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 (neues Anwendungsgebiet), vom 5. März 2015; Indikation Diabetisches Makulaödem (DMÖ). 2015.
38. Gemeinsamer Bundesausschuss [G-BA]. Tragende Gründe 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 (neues Anwendungsgebiet), vom 5. März 2015; Indikation Diabetisches Makulaödem (DMÖ). 2015.
 39. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. 2015 [cited 2015 29.07.2015]; Available from: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html;jsessionid=BBED2D91E156133DE68B7B851F18774C.cae3.
 40. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung (Zensus): Deutschland, Stichtag, Geschlecht, Altersgruppen. 2015; Available from: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online;jsessionid=0665834B2E9FD5654C0AE385072B7AA8.tomcat_GO_2_2?operation=previous&levelindex=3&levelid=1442567530477&step=3.
 41. Bundesärztekammer (BÄK). Ärztestatistik 2014 - Diagramme und Tabellen. 2014.
 42. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Monatswerte Januar-Juni 2015. 2015.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.1). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Aflibercept (Eylea®)	Erwachsene mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen choroidalen Neovaskularisation (mCNV)	verlaufsabhängig	Erstes Jahr: 1-12 Folgejahre: 0-12	1
Ranibizumab (Lucentis®)	Erwachsene mit einer Visusbeeinträchtigung infolge einer chorioidalen Neovaskularisation (CNV) aufgrund einer pathologischen Myopie (PM)	verlaufsabhängig	Erstes Jahr: 1-12 Folgejahre: 0-12	1
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Behandlungsmodus

Aflibercept (Eylea®)

Der Behandlungsmodus von Eylea® richtet sich nach den Angaben in der Fachinformation, die folgendermaßen lauten (1): *„Die empfohlene Dosis für Eylea beträgt 2 mg Aflibercept als einmalige Injektion, entsprechend 50 Mikroliter. Wenn der funktionelle und/oder morphologische Befund darauf hinweisen, dass die Erkrankung weiterhin besteht, können weitere Injektionen erfolgen. Ein wiederholtes Auftreten sollte als erneute Manifestation der Krankheit behandelt werden. Das Kontrollintervall sollte durch den behandelnden Arzt festgesetzt werden. Der Abstand zwischen zwei Injektionen sollte nicht kürzer als ein Monat sein.“*

Der beschriebene Turnus stellt damit einen verlaufsabhängigen Behandlungsmodus dar, da sich die Weiterbehandlung nach der ersten Injektion nach dem individuellen Krankheitsverlauf richtet.

Ranibizumab (Lucentis®)

Hinsichtlich des in der Fachinformation vorgesehenen Behandlungsmodus von Lucentis® gab es im Jahr 2014 eine Änderung. Der Text beschreibt die Anwendung für alle zugelassenen

Indikationen zugleich und lautet nun wie folgt (2): *„Die empfohlene Dosis für Lucentis beträgt 0,5 mg, verabreicht als intravitreale Injektion. Dies entspricht einem Injektionsvolumen von 0,05 ml. Das Zeitintervall zwischen zwei Injektionen in dasselbe Auge sollte mindestens vier Wochen betragen. Die Behandlung beginnt mit einer Injektion pro Monat bis bei kontinuierlicher Behandlung der maximale Visus erreicht ist und/ oder keine Anzeichen von Krankheitsaktivität, wie etwa eine Veränderung der Sehschärfe sowie andere Krankheitsanzeichen und -symptome, mehr zu erkennen sind. [...] Anschließend sollten die Kontroll- und Behandlungsintervalle auf Basis der Krankheitsaktivität, gemessen anhand der Sehschärfe und/oder morphologischer Kriterien, vom Arzt festgelegt werden. Wenn die visuellen und morphologischen Parameter nach Meinung des Arztes darauf hindeuten, dass der Patient von einer kontinuierlichen Behandlung nicht profitiert, sollte die Behandlung mit Lucentis unterbrochen werden. Die Kontrolle der Krankheitsaktivität kann eine klinische Untersuchung, eine funktionelle Untersuchung oder bildgebende Verfahren beinhalten (beispielsweise eine optische Kohärenztomographie oder eine Fluoreszenzangiographie). Wenn Patienten entsprechend einem „Treat & Extend“-Schema behandelt werden, können, sobald der maximale Visus erreicht ist und/oder keine Anzeichen einer Krankheitsaktivität vorliegen, die Behandlungsintervalle schrittweise verlängert werden, bis Anzeichen einer Krankheitsaktivität oder einer Visusbeeinträchtigung zurückkehren. [...] Bei erneutem Auftreten von Krankheitsaktivität sollte das Behandlungsintervall entsprechend verkürzt werden. Bei Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge einer CNV aufgrund einer PM benötigen viele Patienten unter Umständen nur ein bis zwei Injektionen im ersten Jahr, wohingegen einige Patienten häufigere Behandlungen benötigen könnten (siehe Abschnitt 5.1).“*

Damit stellt der beschriebene Turnus ebenfalls einen verlaufsabhängigen Behandlungsmodus dar. Auch hier richtet sich die Weiterbehandlung im Anschluss an die erste Injektion nach dem individuellen Krankheitsverlauf.

Anzahl Behandlungen pro Jahr pro Patient

Aflibercept (Eylea®)

Die Fach- und Gebrauchsinformation lautet wie folgt (1): *„Die empfohlene Dosis für Eylea beträgt 2 mg Aflibercept als einmalige Injektion, entsprechend 50 Mikroliter. Wenn der funktionelle und/oder morphologische Befund darauf hinweisen, dass die Erkrankung weiterhin besteht, können weitere Injektionen erfolgen. Ein wiederholtes Auftreten sollte als erneute Manifestation der Krankheit behandelt werden. Das Kontrollintervall sollte durch den behandelnden Arzt festgesetzt werden. Der Abstand zwischen zwei Injektionen sollte nicht kürzer als ein Monat sein.“*

Laut Fach- und Gebrauchsinformation sind somit in dem ersten Behandlungsjahr je nach Krankheitsaktivität zwischen einer Injektion und zwölf Injektionen möglich. Ab dem zweiten Behandlungsjahr kann es bei stabilem Befund zu keiner Injektion (=Untergrenze) bzw. bei instabilem Befund erneut zu bis zu maximal zwölf Injektionen pro Jahr kommen (=Obergrenze).

Ranibizumab (Lucentis®)

In der Fach- und Gebrauchsinformation wird für das Anwendungsgebiet der mCNV ein Behandlungsschema nach „Krankheitsaktivitäts“-Kriterien empfohlen (2): *„Das Zeitintervall zwischen zwei Injektionen in dasselbe Auge sollte mindestens vier Wochen betragen. [...] Die Behandlung beginnt mit einer Injektion pro Monat bis bei kontinuierlicher Behandlung der maximale Visus erreicht ist und/ oder keine Anzeichen von Krankheitsaktivität, wie etwa eine Veränderung der Sehschärfe sowie andere Krankheitsanzeichen und -symptome, mehr zu erkennen sind. [...] Anschließend sollten die Kontroll- und Behandlungsintervalle auf Basis der Krankheitsaktivität, gemessen anhand der Sehschärfe und/oder morphologischer Kriterien, vom Arzt festgelegt werden.“*

Laut Fach- und Gebrauchsinformation beträgt die Spannweite im ersten Behandlungsjahr – analog zur Spannweite von Aflibercept – ein bis zwölf Injektionen. Ab dem zweiten Behandlungsjahr kann es bei stabilem Befund zu keiner Injektion (=Untergrenze) bzw. bei instabilem Befund erneut zu bis zu maximal zwölf Injektionen pro Jahr kommen (=Obergrenze).

Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen**Aflibercept (Eylea®) / Ranibizumab (Lucentis®)**

Ebenso wie im Nutzendossier zu Aflibercept (Eylea®) in den Indikationen ZVV, DMÖ und VAV, welche BAYER bereits eingereicht hat, werden im vorliegenden Dossier unter dem Terminus „Behandlung“ lediglich jene Arztbesuche verstanden, zu denen der Patient eine Injektion erhält. Arztbesuche, bei denen nur der funktionelle bzw. morphologische Befund ermittelt wird, um einen eventuellen Injektionsbedarf festzustellen, müssten streng genommen aber gemäß SGB V § 27 Abs.1 S.1 auch zur Behandlung gezählt werden. Auch die Tage, an denen postoperative Kontrollen stattfinden, zählen formal zur Behandlung, weswegen die Behandlungsdauer je Behandlung in dem Falle auch mehr als einen Tag beträgt. Dies ist aber sowohl bei der Therapie mit Aflibercept (Eylea®) als auch Ranibizumab (Lucentis®) der Fall, sodass keine Unterschiede zwischen den beiden Therapien in der Behandlungsdauer quantifizierbar sind. Da der G-BA in seinen bisherigen Beschlüssen zu Aflibercept (Eylea®) ebenfalls nur je einen Tag als Behandlungsdauer veranschlagt hat, wird hier analog dazu als Behandlungsdauer je Behandlung nur ein Tag angegeben (3-6).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-8). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Aflibercept (Eylea®)	Erwachsene mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen choroidalen Neovaskularisation (mCNV)	verlaufsabhängig	Erstes Jahr: 1-12 Folgejahre: max. 12
Ranibizumab (Lucentis®)	Erwachsene mit einer Visusbeeinträchtigung infolge einer chorioidalen Neovaskularisation (CNV) aufgrund einer pathologischen Myopie (PM)	verlaufsabhängig	Erstes Jahr: 1-12 Folgejahre: max. 12
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Aflibercept (Eylea®)	Erwachsene mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen choroidalen Neovaskularisation (mCNV)	Erstes Jahr: 1-12 Folgejahre: max. 12	1 DE (100µl, entspricht 4mg)	1 DDD = 0,018 DE Erstes Jahr: 56-667 DDD Folgejahre: 0-667 DDD
Ranibizumab (Lucentis®)	Erwachsene mit einer Visusbeeinträchtigung infolge einer chorioidalen Neovaskularisation (CNV) aufgrund einer pathologischen Myopie (PM)	Erstes Jahr: 1-12 Folgejahre: max. 12	1 DE (230µl, entspricht 2,3mg bzw. 165µl, entspricht 1,65mg)	1 DDD = 0,036 DE Erstes Jahr: 28-333 DDD Folgejahre: 0-333 DDD

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Jahresdurchschnittsverbrauch

In der aktuellen amtlichen deutschen Fassung des Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC)-Index mit *Defined Daily Dose* (DDD)-Angaben für Deutschland im Jahre 2015 sind für Aflibercept und Ranibizumab unter dem ATC-Code S01L: „Mittel gegen vaskuläre Augenerkrankungen“ jeweils DDD festgelegt worden (7). Es handelt sich bei den DDD-Angaben allerdings um theoretische Rechenkonstrukte, die auf Basis von Studien in der Indikation feuchte AMD jeweils für Aflibercept und Ranibizumab berechnet wurden, weswegen deren Aussagekraft in der hier relevanten Indikation sehr beschränkt ist.

Aflibercept (Eylea®)

ATC-Code: S01LA05

DDD-Info: 0,018 Dosisseinheit (DE)

Da 1 DDD = 0,018 DE beträgt, ergibt sich bei 1-12 Behandlungstagen im ersten Jahr bzw. 0-12 Behandlungstagen in den Folgejahren und einem Verbrauch von 1 DE pro Behandlung

ein Verbrauch zwischen 56 und 667 DDD im ersten Jahr bzw. bis zu 677 DDD in den Folgejahren.

Rechnung: min. $1 \text{ DE} / 0,018 \text{ DE} = 56 \text{ DDD}$ (erstes Jahr)
max. $12 \text{ DE} / 0,018 \text{ DE} = 667 \text{ DDD}$ (erstes Jahr und Folgejahre)

Ranibizumab (Lucentis®)

ATC-Code: S01LA04

DDD-Info: 0,036 DE

Da 1 DDD = 0,036 DE beträgt, ergibt sich bei 1-12 Behandlungstagen im ersten Jahr bzw. 0-12 Behandlungstagen in den Folgejahren und einem Verbrauch von 1 DE pro Behandlung ein Verbrauch zwischen 28 und 333 DDD im ersten Jahr bzw. bis zu 333 DDD in den Folgejahren.

Rechnung: min. $1 \text{ DE} / 0,036 \text{ DE} = 28 \text{ DDD}$ (erstes Jahr)
max. $12 \text{ DE} / 0,036 \text{ DE} = 333 \text{ DDD}$ (erstes Jahr und Folgejahre)

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-11 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Aflibercept (Eylea®)	Eylea® 40mg/ml Injektionslösung in der Durchstechflasche AVP: 1.099,08 €	1.037,07 €
	Eylea® 40mg/ml Injektionslösung in der Fertigspritze Noch nicht im Handel verfügbar	Noch nicht im Handel verfügbar
Ranibizumab (Lucentis®)	Lucentis® 10mg/ml Injektionslösung 2,3mg in der Durchstechflasche AVP: 1.262,96 €	1.191,87 €
	Lucentis® 10mg/ml Injektionslösung 1,65mg in der Fertigspritze AVP: 1.262,96 €	1.191,87 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Kosten für Eylea® 40mg/ml Injektionslösung (Durchstechflasche)

Apothekenverkaufspreis (AVP): 1.099,08 €

Pflichtrabatt der Apotheke: 1,77 €

Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers: 60,24 €

Rechnung: 1.099,08 €- 1,77 €- 60,24 € = 1.037,07 €

Kosten für Lucentis® 10mg/ml Injektionslösung (Durchstechflasche oder Fertigspritze)

Apothekenverkaufspreis (AVP): 1.262,96 €

Pflichtrabatt der Apotheke: 1,77 €

Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers: 69,32 €

Rechnung: 1.262,96 €- 1,77 €- 69,32 € = 1.191,87 €

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Aflibercept (Eylea®)	Erwachsene mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen choroidalen Neovaskularisation (mCNV) bei Erwachsenen	Funktionelle bzw. morphologische Befundkontrollen	1x je Behandlung, ggf. häufiger	Erstes Jahr: 1-12 Folgejahre: max.12
		Intravitreale Medikamenteneingabe	1x je Behandlung	Erstes Jahr: 1-12 Folgejahre: max.12
		Postoperative Kontrollen	1x je Behandlung	Erstes Jahr: 1-12 Folgejahre: max.12
Ranibizumab (Lucentis®)	Erwachsene mit einer Visusbeeinträchtigung infolge einer chorioidalen Neovaskularisation (CNV) aufgrund einer pathologischen Myopie (PM)	Funktionelle bzw. morphologische Befundkontrollen	1x Behandlung, ggf. häufiger	Erstes Jahr: 1-12 Folgejahre: max.12
		Intravitreale Medikamenteneingabe	1x je Behandlung	Erstes Jahr: 1-12 Folgejahre: max.12
		Postoperative Kontrollen	1x je Behandlung	Erstes Jahr: 1-12 Folgejahre: max.12

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Aflibercept (Eylea®) / Ranibizumab (Lucentis®)***Funktionelle bzw. morphologische Befundkontrollen***

Unter Behandlung mit Aflibercept (Eylea®) soll der Verlauf des funktionellen und morphologischen Befunds kontrolliert werden. Im ersten Jahr der Behandlung erfolgt die Kontrolle jeweils im Rahmen des Injektionstermins. Eine Verlaufskontrolle zwischen den Injektionen ist nicht notwendig. Damit kommt es im ersten Jahr zu 1-12 Kontrollen, entsprechend der Häufigkeit der Injektionen. Das Kontrollintervall sollte dann durch den behandelnden Arzt festgesetzt werden und kann häufiger sein als das Injektionsintervall (1). Bei einem theoretisch möglichen, sehr engen Kontrollintervall von einem Monat käme es zu maximal zwölf Befundkontrollen pro Jahr. In die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen im Rahmen der Befundkontrollen fallen neben Visuskontrollen auch morphologische Untersuchungen, z. B. die optische Kohärenztomographie (OCT) oder die Fluoreszenzangiographie. Wie häufig, welche Untersuchung konkret durchgeführt wird, kann nicht quantifiziert werden und liegt im Ermessen des Arztes.

In der Fachinformation zu Ranibizumab (Lucentis®) heißt es bezüglich der Notwendigkeit von Befundkontrollen, dass „[...] Kontroll- und Behandlungsintervalle auf Basis der Krankheitsaktivität, gemessen anhand der Sehschärfe und/oder morphologischer Kriterien, vom Arzt festgelegt werden [...]“ und dass „[...] die Kontrolle der Krankheitsaktivität [...] eine klinische Untersuchung, eine funktionelle Untersuchung oder bildgebende Verfahren beinhalten (beispielsweise eine optische Kohärenztomographie oder eine Fluoreszenzangiographie)“ beinhalten kann (2). Damit sollte es im ersten Jahr der Behandlung in der Regel zu mindestens einer und maximal zwölf Befundkontrollen kommen. Ab dem zweiten Behandlungsjahr kommt es bei weiterhin sehr engen Kontrollintervallen von einem Monat ebenfalls zu maximal zwölf Befundkontrollen. Auch hier kann nicht quantifiziert werden, welche Untersuchungsmethode konkret wie häufig zum Einsatz kommt.

Intravitreale Medikamenteneingabe

Sowohl Eylea® als auch Lucentis® müssen intravitreal injiziert werden. Die Kosten für die Prozedur der intravitrealen Medikamenteneingabe fallen entsprechend bei jeder Injektion an, sodass die Anzahl dieser zusätzlich notwendigen Kosten der Anzahl der Behandlungen entspricht (vgl. Tabelle 3-13). Die Kosten für die intravitreale Medikamenteneingabe entstehen demnach sowohl für Eylea® als auch für Lucentis® ein bis zwölf Mal im ersten Jahr bzw. bis zu zwölf Mal in den Folgejahren.

Postoperative Kontrollen

In der Fachinformation zu Eylea® heißt es, dass die Patienten unmittelbar nach der intravitrealen Injektion auf einen Anstieg des Augeninnendrucks hin kontrolliert werden sollten, um eventuell auftretende, durch die intravitreale Injektion bedingte Reaktionen, wie z. B. eine Infektion, frühzeitig behandeln zu können (1). Auch in der Fachinformation von Lucentis® heißt es, dass der Patient im Anschluss an die Injektion eine Woche lang überwacht werden sollte, um eventuell auftretende, durch die intravitreale Injektion bedingte Reaktionen, wie z. B. eine Infektion, frühzeitig behandeln zu können (2). Das bedeutet, dass es im

Anschluss an die intravitreale Injektion sowohl mit Eylea® als auch mit Lucentis® immer zu Nachuntersuchungen kommt. Je nach Anzahl an Injektionen ergibt sich, dass im ersten Jahr eine bis zwölf und in den Folgejahren bis zu zwölf postoperative Kontrollen erforderlich sind. Die Anzahl postoperativer Kontrollen entspricht damit auch jeweils der Anzahl intravitrealer Medikamenteneingaben.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-12 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Funktionelle bzw. morphologische Befundkontrollen	in fachärztlicher Grundpauschale enthalten bzw. nicht quantifizierbar
Intravitreale Medikamenteneingabe	166,20 €(GOP 31371/31372)
	79,30 €(GOP 36371/36372)
	218,79 €(GOP 31373)
	104,57 €(GOP 36373)
Postoperative Kontrollen	22,50 €16,32 €(GOP 31716/31717)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Funktionelle bzw. morphologische Befundkontrollen

Funktionelle Kontrollen (Visuskontrollen) sind in der fachärztlichen Grundpauschale enthalten. Die Grundpauschale beträgt pro Quartal gemäß EBM 13,05 Euro (GOP 06211, 127 Punkte) für Versicherte zwischen dem 6. und 59. Lebensjahr bzw. 15,41 Euro (GOP 06212, 150 Punkte) für Versicherte ab dem 60. Lebensjahr und wird nur dann fällig, wenn der Patient den Arzt mindestens einmal im Quartal aufsucht. Es kann vorkommen, dass der Patient im Rahmen der Verlängerungen der Behandlungsintervalle den Arzt ein oder mehrere Quartale nicht aufsuchen muss. Laut G-BA-Beschluss zu Aflibercept (Eylea®) in den Indikationen AMD, ZVV, DMÖ und VAV können die Kosten für die morphologischen Untersuchungen nicht quantifiziert werden, da diese Untersuchungen bislang nicht im EBM-Katalog abgebildet sind (5, 8-10).

Intravitreale Medikamenteneingabe

Die Behandlungskosten für die intravitreale Medikamenteneingabe können seit Aufnahme der Leistung in den EBM-Katalog mithilfe der Ziffern 31371/36371 (rechtes Auge), 31372/36372 (linkes Auge) oder 31373/36373 (beide Augen) abgerechnet werden. Demnach beträgt die

Vergütung aktuell bis zu 166,20 Euro (1.618 Punkte) pro Eingriff am rechten oder linken Auge (vgl. Tabelle 3-13).

Postoperative Kontrollen

Auch für die notwendigen postoperativen Kontrollen gibt es eine EBM-Ziffer (GOP 31716/31717). Die Vergütung beträgt aktuell 22,50 Euro (219 Punkte) pro Auge, wenn der operierende Arzt den Patienten weiter überweist bzw. 16,32 Euro (159 Punkte) pro Auge, wenn der operierende Arzt die postoperative Kontrolle selbst durchführt.

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-13 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-5 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-6 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Aflibercept (Eylea®)	Erwachsene mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myoplen choroidalen Neovaskularisation (mCNV)	Im ersten Behandlungsjahr:		
		Funkt./morphol. Befundkontrollen	in fachärztlicher Grundpauschale enthalten/nicht quantifizierbar	
		Intravitreale Medikamenteneingabe	166,20 €(min.)	4.598.089,20 €(min.)
			1.994,40 €(max.)	159.875.092,80 €(max.)
		Postoperative Kontrollen	16,32 €(min.)	451.509,12 €(min.)
			270,00 €(max.)	21.643.740,00 €(max.)
		In den Folgejahren:		
		Funkt./morphol. Befundkontrollen	in fachärztlicher Grundpauschale enthalten/nicht quantifizierbar	
		Intravitreale Medikamenteneingabe	0,- €(min.)	0,- €(min.)
			1.994,40 €(max.)	159.875.092,80 €(max.)

		Postoperative Kontrollen	0,- €(min.) 270,00 €(max.)	0,- €(min.) 21.643.740,00 €(max.)
Ranibizumab (Lucentis®)	Erwachsene mit einer Visusbeeinträchtigung infolge einer chorioidalen Neovaskularisation (CNV) aufgrund einer pathologischen Myopie (PM)	Im ersten Behandlungsjahr:		
		Funkt./morphol. Befundkontrollen	in fachärztlicher Grundpauschale enthalten/nicht quantifizierbar	
		Intravitreale Medikamenteneingabe	166,20 €(min.)	4.598.089,20 €(min.)
			1.994,40 €(max.)	159.875.092,80 €(max.)
		Postoperative Kontrollen	16,32 €(min.)	451.509,12 €(min.)
			270,00 €(max.)	21.643.740,00 €(max.)
		In den Folgejahren:		
		Funkt./morphol. Befundkontrollen	in fachärztlicher Grundpauschale enthalten/nicht quantifizierbar	
		Intravitreale Medikamenteneingabe	0,- €(min.)	0,- €(min.)
			1.994,40 €(max.)	159.875.092,80 €(max.)
		Postoperative Kontrollen	0,- €(min.)	0,- €(min.)
			270,00 €(max.)	21.643.740,00 €(max.)

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-15 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-5, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-6) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Reine Arzneimittelkosten			
Aflibercept (Eylea®)	Erwachsene mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen choroidalen Neovaskularisation (mCNV)	Im ersten Behandlungsjahr:	
		1.037,07 €(min.)	28.691.578,62 €(min.)
		12.444,84 €(max.)	997.603.264,08 €(max.)
		In den Folgejahren:	
		0,- €(min.)	0,- €(min.)
		12.444,84 €(max.)	997.603.264,08 €(max.)
Ranibizumab (Lucentis®)	Erwachsene mit einer Visusbeeinträchtigung infolge einer chorioidalen Neovaskularisation (CNV) aufgrund einer pathologischen Myopie (PM)	Im ersten Behandlungsjahr:	
		1.191,87 €(min.)	32.974.275,42 €(min.)
		14.302,44 €(max.)	1.146.512.195,28 €(max.)
		In den Folgejahren:	
		0,- €(min.)	0,- €(min.)
		14.302,44 €(max.)	1.146.512.195,28 €(max.)
Arzneimittelkosten + zusätzliche GKV-Kosten			
Aflibercept (Eylea®)	Erwachsene mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen choroidalen Neovaskularisation (mCNV)	Im ersten Behandlungsjahr:	
		1.219,59 €(min.)	33.741.176,94 €(min.)
		14.709,24 €(max.)	1.179.122.096,88 €(max.)
		In den Folgejahren:	
		0,- €(min.)	0,- €(min.)
		14.709,24 €(max.)	1.179.122.096,88 €(max.)
Ranibizumab (Lucentis®)	Erwachsene mit einer Visusbeeinträchtigung infolge einer chorioidalen Neovaskularisation (CNV) aufgrund einer pathologischen Myopie (PM)	Im ersten Behandlungsjahr:	
		1.374,39 €(min.)	38.023.873,74 €(min.)
		16.566,84 €(max.)	1.328.031.028,08 €(max.)
		In den Folgejahren:	
		0,- €(min.)	0,- €(min.)
		16.566,84 €(max.)	1.328.031.028,08 €(max.)
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-5, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-6 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			
Anmerkung von BAYER: Bei den Angaben der zusätzlichen GKV-Kosten handelt es sich um Spannen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation der beiden Arzneimittel (Anzahl der Behandlungen pro Jahr) sowie aus den Spannen zur GKV-Patientenpopulation ergeben. Zur Ermittlung der Minimalkosten wurde die Mindestanzahl an Behandlungen mit der Untergrenze der Patientenzahlen multipliziert. Zur Ermittlung der Maximalkosten wurde die Höchstanzahl an Behandlungen mit der Obergrenze der Patientenzahlen multipliziert.			

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aufgrund der Tatsache, dass Ranibizumab (Lucentis®) vor Zulassung von Aflibercept (Eylea®) in diesem Indikationsgebiet die beste Therapieoption dargestellt hat, ist davon auszugehen, dass der Großteil an Patienten, die an einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen choroidalen Neovaskularisation (mCNV) erkrankt sind, bislang mit Ranibizumab (Lucentis®) behandelt wurde. Da nun mit Aflibercept (Eylea®) ein neues hochwirksames Arzneimittel zur Verfügung steht, ist anzunehmen, dass Aflibercept (Eylea®) Versorgungsanteile von Ranibizumab (Lucentis®) übernehmen wird. Von einer Marktausweitung ist nicht auszugehen.

Wie in Abschnitt 3.2.3 ausführlich dargestellt, wird die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation auf 27.666 bis 80.162 Patienten geschätzt. Es gibt jedoch keine validen Daten darüber, welcher Anteil der erkrankten Patienten tatsächlich behandelt wird.

Die Behandlung mit Aflibercept (Eylea®) und Ranibizumab (Lucentis®) erfolgt ausschließlich durch Ophthalmochirurgen (operierende Augenärzte) und fast ausschließlich ambulant. Obwohl die Injektion von VEGF-Inhibitoren seit dem 01.10.2014 über den EBM abrechenbar ist, wird die Erstattung der Injektionen in vielen Regionen nach wie vor über Selektivverträge geregelt. Somit liegen bislang keine aussagekräftigen Verordnungsdaten vor. Da zudem die ZVT Ranibizumab (Lucentis®) im Rahmen mehrerer Indikationen und mit einem patientenindividuellen Injektionsschema eingesetzt wird, lassen sich auch über die Arzneimittelumsätze keine validen Rückschlüsse auf die behandelte Population im hier relevanten Anwendungsgebiet ziehen.

Das Profil an (nicht injektionsbezogenen) Kontraindikationen kann nach der Fach- und Gebrauchsinformation und den ihr zugrunde liegenden Zulassungsstudien als vergleichbar für Aflibercept (Eylea®) und Ranibizumab (Lucentis®) angesehen werden. Kontraindikationen umfassen – neben der Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels – bestehende oder vermutete okulare oder periokulare Infektionen bzw. schwere intraokulare Entzündungen (1, 2). Zu Raten von Therapieabbrüchen sowie Präferenzen von Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund einer mCNV liegen gegenwärtig keine Daten vor.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Da Aflibercept (Eylea®) pro Injektion günstiger ist als Ranibizumab (Lucentis®), jedoch keine höhere Injektionsfrequenz zu erwarten ist und beide Produkte hinsichtlich der zusätzlichen GKV-Leistungen vergleichbar sind, ist von einer Reduzierung der derzeitigen Jahrestherapiekosten pro Patient auszugehen. Damit kommt es zu einer umso höheren Entlastung der GKV, je mehr Patienten mit Aflibercept (Eylea®) anstatt mit Ranibizumab (Lucentis®) behandelt werden. Aufgrund der unbekanntenen Anzahl von derzeit behandelten Patienten und der Individualität des Injektionsschemas ist die absolute Höhe der Kostendifferenz aber weder für die Gesamtpopulation noch für den einzelnen Patienten exakt quantifizierbar.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Informationen aus diesem Abschnitt stammen primär aus den Angaben der Fach- und Gebrauchsinformationen der Arzneimittel Eylea® (Aflibercept) und Lucentis® (Ranibizumab) (1, 2). Darüber hinaus wurden Arzneimittelpreise und Rabatte in der Lauer-Taxe (<http://www.lauer-fischer.de/lf/Seiten/WEBAPO-Lauer-Taxe/WEBAPO-Lauer-Taxe-demo.aspx>) sowie DDD-Angaben auf den Internetseiten des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI; <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/atcddd/>) recherchiert. Zudem wurden Angaben aus den

G-BA-Beschlüssen zu Aflibercept in den Indikationen AMD, ZVV, DMÖ und VAV bzw. den dazugehörigen „Tragenden Gründen“ genutzt (8-11). Die Kosten der GRID-Laserbehandlung wurden der Online-Version des EBM-Katalogs (KBV; <http://www.kbv.de/html/online-ebm.php>) entnommen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bayer Pharma AG. Fachinformation: EYLEA® 40 mg/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche, Stand der Information: Oktober 2015. 2015.
2. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation: LUCENTIS® 10 mg/ml Injektionslösung, Stand der Information: 09/2014. 2014.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss [G-BA]. 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 6. Juni 2013; Indikation Altersbedingter Makuladegeneration (AMD). 2013.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss [G-BA]. 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 (neues Anwendungsgebiet), vom 20. März 2014; Indikation Retinaler Zentralvenenverschluss (ZVV). 2014.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss [G-BA]. 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 (neues Anwendungsgebiet), vom 5. März 2015; Indikation Diabetisches Makulaödem (DMÖ). 2015.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss [G-BA]. 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 3. September 2015; Indikation Venenastverschluss (VAV). 2015.
7. Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2015. 2015.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss [G-BA]. Tragende Gründe 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 6. Juni 2013; Indikation Altersbedingter Makuladegeneration (AMD). 2013.

9. Gemeinsamer Bundesausschuss [G-BA]. Tragende Gründe 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; Indikation Retinaler Zentralvenenverschluss (ZVV). 2014.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss [G-BA]. Tragende Gründe 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 (neues Anwendungsgebiet), vom 5. März 2015; Indikation Diabetisches Makulaödem (DMÖ). 2015.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss [G-BA]. Tragende Gründe 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 3. September 2015; Indikation Venenastverschluss (VAV). 2015.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben stammen aus der Fach- und Gebrauchsinformation zu Aflibercept (Eylea®) (1), die im European Public Assessment Report (EPAR) enthalten sind (2):

Anforderungen an die Diagnostik

Bevor mit der Anwendung von Aflibercept (Eylea®) begonnen wird, muss bei den Patienten eine Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen choroidalen Neovaskularisation (mCNV) mit geeigneten Verfahren diagnostiziert worden sein.

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Intravitreale Injektionen sind entsprechend medizinischer Standards und geltenden Richtlinien nur von einem qualifizierten Arzt mit Erfahrung in der Durchführung intravitrealer Injektionen durchzuführen. Generell müssen eine adäquate Anästhesie und Asepsis, einschließlich des Einsatzes eines topischen Breitbandmikrobizids (z. B. Povidon-Iod, das auf die periokulare Haut, das Augenlid und die Augenoberfläche aufgetragen wird) gewährleistet werden. Die chirurgische Händedesinfektion, sterile Handschuhe, ein steriles Abdecktuch und ein steriler Lidsperrer (oder ein vergleichbares Instrument) werden empfohlen.

Infrastruktur

Nicht zutreffend.

Dosierung und Art der Anwendung

Eylea ist nur als intravitreale Injektion anzuwenden.

Eylea darf nur von einem qualifizierten Arzt mit Erfahrung in der Durchführung intravitrealer Injektionen appliziert werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis für Eylea beträgt 2 mg Aflibercept als einmalige Injektion, entsprechend 50 Mikroliter.

Behandlungsdauer

Bei der Behandlung mit Eylea® wird eine einmalige Injektion verabreicht.

Wenn der funktionelle und/oder morphologische Befund darauf hinweisen, dass die Erkrankung weiterhin besteht, können weitere Injektionen erfolgen. Ein wiederholtes Auftreten sollte als erneute Manifestation der Krankheit behandelt werden.

Das Kontrollintervall sollte durch den behandelnden Arzt festgesetzt werden.

Der Abstand zwischen zwei Injektionen sollte nicht kürzer als ein Monat sein.

Bei Patienten mit rhegmatogener Netzhautablösung oder Makulalöchern Grad 3 oder 4 sollte die Behandlung ausgesetzt werden.

Im Falle eines Einriss der Retina sollte die Behandlung unterbrochen und erst wieder aufgenommen werden, wenn der Riss adäquat verheilt ist.

In folgenden Fällen sollte die Behandlung ausgesetzt und nicht vor dem nächsten geplanten Termin fortgesetzt werden:

- bei Verminderung der bestmöglich korrigierten Sehschärfe (BCVA) von ≥ 30 Buchstaben im Vergleich zur zuletzt gemessenen Sehschärfe;
- bei subretinaler Blutung, bei der das Zentrum der Fovea betroffen ist oder die Größe der Blutung ≥ 50 % der gesamten Läsion ausmacht.

Die Behandlung sollte 28 Tage vor oder nach einem durchgeführten oder geplanten intraokularen Eingriff ausgesetzt werden.

Eylea sollte während der Schwangerschaft nicht verabreicht werden, es sei denn der mögliche Nutzen überwiegt das potenzielle Risiko für den Fetus (siehe Abschnitt 4.6).

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für mindestens 3 Monate nach der letzten intravitrealen Injektion von Aflibercept eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen

Unmittelbar nach der intravitrealen Injektion sollten Patienten auf einen Anstieg des Augeninnendrucks kontrolliert werden. Eine angemessene Überwachung kann in einer Überprüfung der Perfusion des Sehnervenkopfes oder einer Tonometrie bestehen. Für den Bedarfsfall sollte steriles Besteck zur Durchführung einer Parazentese zur Verfügung stehen.

Nach einer intravitrealen Injektion sollten Patienten instruiert werden, unverzüglich alle Symptome zu melden, die auf eine Endophthalmitis hinweisen (z. B. Augenschmerzen, Augenrötung, Photophobie, verschwommenes Sehen).

Jede Fertigspritze sollte nur zur Behandlung eines einzigen Auges verwendet werden.

Die Fertigspritze enthält mehr als die empfohlene Dosis von 2 mg Aflibercept. Das entnehmbare Volumen der Spritze (90 Mikroliter) darf nicht vollständig genutzt werden. Die überschüssige Menge ist vor der Injektion zu verwerfen.

Injektion des gesamten Volumens der Fertigspritze könnte in einer Überdosierung resultieren. Um alle Luftbläschen und überschüssiges Arzneimittel zu entfernen, den Spritzenkolben langsam soweit eindrücken, bis die runde Grundfläche der kuppelförmigen Kolbenspitze auf derselben Höhe ist wie die schwarze Dosierungslinie der Spritze (entsprechend 50 Mikroliter d. h. 2 mg Aflibercept).

Nicht verwendetes Produkt ist nach der Injektion zu verwerfen.

Spezielle Notfallmaßnahmen

Für den Bedarfsfall sollte steriles Besteck zur Durchführung einer Parazentese zur Verfügung stehen.

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Eine kombinierte Anwendung einer photodynamischen Therapie (PDT) mit Verteporfin und Eylea wurde nicht untersucht, daher liegt hierzu kein Sicherheitsprofil vor.

Bisher liegen keine Erfahrungen zur gleichzeitigen Behandlung von Eylea mit anderen anti-VEGF Arzneimitteln (systemisch oder okular) vor.

Spezielle Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung und anderen Umgang

Die Fertigspritze und die Durchstechflasche sind nur zur einmaligen Verwendung vorgesehen.

Die sterile, gebrauchsfertige Blisterverpackung sollte nicht außerhalb des sauberen Behandlungsraumes geöffnet werden.

Da die Fertigspritze ein größeres Volumen (90 Mikroliter) als die empfohlene Dosis (50 Mikroliter) enthält, ist ein Teil des enthaltenen Volumens der Fertigspritze vor der Anwendung zu verwerfen.

Die Lösung sollte vor der Anwendung visuell auf Schwebstoffe und/oder Verfärbungen oder jegliche Veränderungen der äußeren Erscheinung überprüft werden und ist in diesem Falle zu verwerfen.

Vor der Anwendung kann die ungeöffnete Blisterpackung oder die Durchstechflasche bis zu 24 Stunden bei Raumtemperatur (unter 25°C) aufbewahrt werden. Nach dem Öffnen der Blisterpackung oder der Durchstechflasche muss die weitere Handhabung unter aseptischen Bedingungen erfolgen.

Für die intravitreale Injektion ist eine 30 G x ½ Zoll-Injektionsnadel zu verwenden.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben stammen aus dem EPAR Annex II zu Aflibercept (Eylea®) in der aktuellsten Version (2):

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor der Ausbietung soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen in jedem Mitgliedsstaat das finale Lehrmaterial mit den nationalen Behörden abgestimmt haben.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass nach Diskussion mit und Zustimmung durch die nationale Behörde jedes Mitgliedsstaates, in dem Eylea vermarktet wird, zum Zeitpunkt der Ausbietung der neuen Indikation myope choroidale Neovaskularisation (mCNV) und danach in regelmäßigen Abständen allen ophthalmologischen Kliniken, in welchen Eylea erwartungsgemäß eingesetzt wird, ein aktualisiertes Informationspaket für Ärzte zur Verfügung gestellt wird, das Folgendes enthält:

- Informationsmaterial für den Arzt
- Video zur Durchführung intravitrealer Injektionen
- Piktogramm zur Durchführung intravitrealer Injektionen
- Informationspakete für Patienten

Das Informationsmaterial für den Arzt soll folgendes enthalten:

- Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
- Wer mit Eylea behandelt werden sollte
- Steriltechniken, einschließlich periokularer und okularer Desinfektion, um das Risiko einer Infektion zu minimieren
- Anwendung von Antibiotika

- Anwendung von Povidon-Iod oder Vergleichbarem
- Techniken der intravitrealen Injektion
- Die Notwendigkeit überschüssiges Volumen der Fertigspritze zu verwerfen, um eine Überdosierung zu vermeiden
- Patientenüberwachung nach intravitrealer Injektion
- Wichtige Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen, die mit einer intravitrealen Injektion in Zusammenhang stehen einschließlich Endophthalmitis, erhöhtem Augeninnendruck, Einriss des retinalen Pigmentepithels und Katarakt
- Behandlung von Nebenwirkungen, die mit der intravitrealen Injektion im Zusammenhang stehen
- Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden und Schwangere sollten Eylea nicht anwenden

Das Patienten-Informationspaket soll sowohl in Form einer Patienteninformationsbroschüre als auch einer Audio-CD bereitgestellt werden und die folgenden Schlüsselemente enthalten:

- Packungsbeilage
- Wer mit Eylea behandelt werden sollte
- Wie man sich auf die Behandlung mit Eylea vorbereitet
- Was sind die Schritte nach der Behandlung mit Eylea
- Wichtige Anzeichen und Symptome schwerwiegender Nebenwirkungen einschließlich Endophthalmitis, erhöhtem Augeninnendruck, Einriss des retinalen Pigmentepithels und Katarakt
- Wann der Arzt umgehend kontaktiert werden muss
- Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden und Schwangere sollten Eylea nicht anwenden
- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Durchführung einer randomisierten post-authorisation Studie an Patienten mit neovaskulärer (feuchten) AMD mit dem primären Ziel das Standardinjektionsregime mit Injektionen alle 8 Wochen mit einem reaktiven Regime, basierend auf dem funktionellen und morphologischen Verlauf, zu vergleichen. Das Protokoll ist durch die CHMP zu genehmigen.	Einreichung des finalen Studienreports: 31. Dezember 2018
Durchführung einer interventionellen post-authorisation	Einreichung des

Beschreibung	Fällig am
Wirksamkeitsstudie an Patienten mit diabetischem Makulaödem mit dem primären Ziel, nach dem ersten initialen Behandlungsjahr mit Eylea, das Standardinjektionsregime mit Injektionen alle 8 Wochen mit alternativen Behandlungsregimen, d. h. verlängerte Behandlungsintervalle basierend auf dem funktionellen und morphologischen Verlauf (PRN und "treat and extend"), zu vergleichen.	finalen Studienreports: November 2019

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es wurde kein Annex IV zum EPAR erstellt. Die Informationen stammen aus dem Risk Management Plan (RMP) (3).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben stammen aus dem EU Risk Management Plan (RMP; Version 22.0 vom 22.07.2015) (3):

Neben den routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung (Kennzeichnung in Fachinformation und Gebrauchsinformation) wird für die bedeutenden identifizierten Risiken, d.h. Endophthalmitis (vor allem infektiösen Ursprungs), intraokulare Entzündung,

vorübergehender Anstieg des Augeninnendrucks, Einrisse des retinalen Pigmentepithels, Katarakt (insbesondere traumatischen Ursprungs) sowie für die bedeutenden potentiellen Risiken, d.h. Medikationsfehler und -Missbrauch, Anwendung außerhalb des bestimmungsgemäßen Gebrauchs und Embryo-Fetotoxizität, als zusätzliche Maßnahme ein Schulungsprogramm für notwendig erachtet und durchgeführt.

Eine detaillierte Aufstellung des Schulungsmaterials ist in Teil 7, Anlage 10 des EU Risk-Management-Plans zusammengestellt (3).

Das Schulungsprogramm hat die Zielausrichtung, die Aufmerksamkeit von Patienten und Ärzten gegenüber den erwähnten Risiken zu erhöhen und besteht aus Informationspaketen für den Arzt und den Patienten, die den behandelnden Ärzten zur Verfügung gestellt werden.

Das Informationspaket für den Arzt enthält eine Ausfertigung der Fachinformation, ein Video, das die Prozedur der intravitrealen Injektion und sich anschließende Maßnahmen darstellt, und eine Broschüre mit detaillierter Produktinformation, Dosierungsempfehlungen, Kontraindikationen, Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Angaben zur Vorbereitung der Injektion, einer Darstellung des Injektionsvorganges, Angaben zum Vorgehen nach der Injektion, Angaben zu Nebenwirkungen und deren Behandlung und Angaben zu Überdosierung.

Das Informationspaket für den Patienten besteht aus einer Ausfertigung der Gebrauchsinformation, einer Broschüre für Patienten und einer Audio-CD. Die Broschüre enthält Informationen über Eylea, die Art und Dauer der Anwendung, Angaben zum Vorgehen vor, während und nach der Injektion und Angaben zu Nebenwirkungen. Die Audio-CD gibt den Inhalt der Broschüre als Audioversion wieder.

Der Übersicht halber werden die Maßnahmen zur Risikominimierung, die in der Zusammenfassung des EU Risk-Management-Plans aufgeführt sind, im Folgenden tabellarisch dargestellt:

Tabelle 3-16: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Bedeutende identifizierte Risiken		
Endophthalmitis	<u>Abschnitt 4.3: Gegenanzeigen:</u> ... Bestehende oder vermutete okuläre oder periokuläre Infektion. Bestehende schwere intraokuläre Entzündung. <u>Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen:</u> Schwerwiegende Nebenwirkungen, die mit	Schulungsprogramm mit der Zielausrichtung, die Aufmerksamkeit von Patienten und Ärzten gegenüber identifizierten und potentiellen Risiken zu

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>dem Injektionsverfahren in Zusammenhang standen, traten bei weniger als 1 von 2.200 intravitrealen Injektionen mit Eylea auf. Diese beinhalteten Erblindung, Endophthalmitis, Netzhautablösung, traumatische Katarakt, Glaskörperblutung, Katarakt, Glaskörperabhebung und erhöhten Augeninnendruck (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p>Endophthalmitis als UAW angegeben (Häufigkeitskategorie: gelegentlich)</p> <p><u>Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:</u> <i>Durch die intravitreale Injektion bedingte Reaktionen</i> Intravitreale Injektionen, einschließlich solcher mit Eylea, können zu einer Endophthalmitis, intraokularer Entzündung, rhegmatogener Netzhautablösung, Einriss der Netzhaut oder iatrogener traumatischer Katarakt führen (siehe Abschnitt 4.8). Bei der Anwendung von Eylea sind immer angemessene aseptische Injektionsmethoden anzuwenden. Des Weiteren sollten die Patienten innerhalb der ersten Woche nach der Injektion überwacht werden, um im Falle einer Infektion eine frühzeitige Behandlung zu ermöglichen. Die Patienten sollten instruiert werden, unverzüglich alle Symptome zu melden, die auf eine Endophthalmitis oder auf eines der oben aufgeführten Ereignisse hinweisen.</p> <p><u>Abschnitt 4.2: Dosierung und Art der Anwendung:</u> <i>Art der Anwendung</i> Intravitreale Injektionen sind entsprechend medizinischer Standards und geltenden Richtlinien nur von einem qualifizierten Arzt mit Erfahrung in der Durchführung intravitrealer Injektionen durchzuführen. Generell müssen eine adäquate Anästhesie</p>	erhöhen

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>und Asepsis, einschließlich des Einsatzes eines topischen Breitbandmikrobizids (z. B. Povidon-Iod, das auf die periokulare Haut, das Augenlid und die Augenoberfläche aufgetragen wird) gewährleistet werden. Die chirurgische Händedesinfektion, sterile Handschuhe, ein steriles Abdecktuch und ein steriler Lidsperren (oder ein vergleichbares Instrument) werden empfohlen.</p> <p>Nach einer intravitrealen Injektion sollten Patienten instruiert werden, unverzüglich alle Symptome zu melden, die auf eine Endophthalmitis hinweisen (z. B. Augenschmerzen, Augenrötung, Photophobie, verschwommenes Sehen).</p>	
Intraokulare Entzündung	<p><u>Abschnitt 4.3: Gegenanzeigen:</u> Bestehende oder vermutete okulare oder periokulare Infektion. Bestehende schwere intraokulare Entzündung.</p> <p><u>Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen:</u> <u>Tabelle 1:</u> Angegeben als seltene UAWs: Uveitis, Vitritis, Hypopyon Angegeben als gelegentliche UAWs: Iritis, Iridocyclitis, Schwebeteilchen in der Vorderkammer</p> <p><u>Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:</u> <u>Immunogenität</u> Da Eylea ein therapeutisches Protein ist, besteht die Möglichkeit einer Immunogenität (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollen dazu angehalten werden, alle Anzeichen oder Symptome einer intraokularen Entzündung, z. B. Schmerzen, Photophobie oder Rötung, zu berichten, da diese klinische Anzeichen einer Überempfindlichkeit sein könnten.</p> <p><u>Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise</u></p>	Schulungsprogramm mit der Zielausrichtung, die Aufmerksamkeit von Patienten und Ärzten gegenüber identifizierten und potentiellen Risiken zu erhöhen

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p><u>und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:</u> <i>Durch die intravitreale Injektion bedingte Reaktionen</i> Intravitreale Injektionen, einschließlich solcher mit Eylea, können zu einer Endophthalmitis, intraokularer Entzündung, rhegmatogener Netzhautablösung, Einriss der Netzhaut oder iatrogenen traumatischer Katarakt führen (siehe Abschnitt 4.8). Bei der Anwendung von Eylea sind immer angemessene aseptische Injektionsmethoden anzuwenden. Des Weiteren sollten die Patienten innerhalb der ersten Woche nach der Injektion überwacht werden, um im Falle einer Infektion eine frühzeitige Behandlung zu ermöglichen. Die Patienten sollten instruiert werden, unverzüglich alle Symptome zu melden, die auf eine Endophthalmitis oder auf eines der oben aufgeführten Ereignisse hinweisen.</p> <p><u>Abschnitt 4.2: Dosierung und Art der Anwendung:</u> <i>Art der Anwendung</i> Intravitreale Injektionen sind entsprechend medizinischer Standards und geltenden Richtlinien nur von einem qualifizierten Arzt mit Erfahrung in der Durchführung intravitrealer Injektionen durchzuführen. Generell müssen eine adäquate Anästhesie und Asepsis, einschließlich des Einsatzes eines topischen Breitbandmikrobizids (z. B. Povidon-Iod, das auf die periokulare Haut, das Augenlid und die Augenoberfläche aufgetragen wird) gewährleistet werden. Die chirurgische Händedesinfektion, sterile Handschuhe, ein steriles Abdecktuch und ein steriler Lidsperrer (oder ein vergleichbares Instrument) werden empfohlen.</p>	
Vorübergehender Anstieg des Augeninnendrucks	<u>Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen:</u> Schwerwiegende Nebenwirkungen, die mit dem Injektionsverfahren in Zusammenhang	Schulungsprogramm mit der Zielausrichtung, die

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>standen, traten bei weniger als 1 von 2.200 intravitrealen Injektionen mit Eylea auf. Diese beinhalteten Erblindung, Endophthalmitis, Netzhautablösung, traumatische Katarakt, Glaskörperblutung, Katarakt, Glaskörperabhebung und erhöhten Augeninnendruck (siehe Abschnitt 4.4). Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen (bei mindestens 5 % der mit Eylea behandelten Patienten) waren Bindehautblutung (24 %), verminderte Sehschärfe (10 %), Augenschmerzen (10 %), erhöhter Augeninnendruck (7 %), Glaskörperabhebung (7 %), Glaskörpertrübungen (6 %) und Katarakt (6 %).</p> <p>Anstieg des Augeninnendrucks als UAW angegeben (Häufigkeitskategorie: häufig)</p> <p><u>Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:</u> Ein Ansteigen des Augeninnendrucks wurde innerhalb von 60 Minuten nach intravitrealen Injektionen, einschließlich derer mit Eylea, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit einem schlecht eingestellten Glaukom geboten (Eylea darf nicht injiziert werden, solange der Augeninnendruck bei ≥ 30 mmHg liegt). In allen Fällen müssen daher sowohl der Augeninnendruck als auch die Perfusion des Sehnervenkopfes überwacht und bei Bedarf angemessen behandelt werden.</p> <p><u>Abschnitt 4.9: Überdosierung:</u> Bei einer Überdosierung mit einem größeren Injektionsvolumen als üblich kann es zu einem Anstieg des Augeninnendrucks kommen. Daher sollte im Fall einer Überdosierung der Augeninnendruck überwacht werden und, falls dies vom behandelnden Arzt als notwendig erachtet wird, sollten geeignete Maßnahmen</p>	<p>Aufmerksamkeit von Patienten und Ärzten gegenüber identifizierten und potentiellen Risiken zu erhöhen</p>

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	eingeleitet werden.	
Einrisse des retinalen Pigmentepithels	<p><u>Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen:</u> Einriss des retinalen Pigmentepithels als UAW angegeben (Häufigkeitskategorie: häufig)</p> <p><u>Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:</u> <i>Weitere Angaben:</i> Wie bei anderen intravitrealen anti-VEGF-Behandlungen einer AMD, eines ZVV, eines VAV, eines DMÖ und einer mCNV gilt auch Folgendes: ... Zu den Risikofaktoren, die nach einer anti-VEGF-Therapie bei feuchter AMD zur Entwicklung eines retinalen Pigmentepitheleinrisses führen können, gehören großflächige und/oder hohe Abhebungen des retinalen Pigmentepithels. Zu Beginn einer Eylea-Therapie ist Vorsicht bei Patienten geboten, die diese Risikofaktoren für das Auftreten von retinalen Pigmentepitheleinrissen aufweisen.</p>	Schulungsprogramm mit der Zielausrichtung, die Aufmerksamkeit von Patienten und Ärzten gegenüber identifizierten und potentiellen Risiken zu erhöhen
Netzhauteninriss / Netzhautablösung	<p><u>Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen:</u> Netzhauteninriss und Netzhautablösung als UAWs angegeben (Häufigkeitskategorie: gelegentlich)</p> <p><u>Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:</u> <i>Durch die intravitreale Injektion bedingte Reaktionen</i> Intravitreale Injektionen, einschließlich solcher mit Eylea, können zu einer Endophthalmitis, intraokularer Entzündung, rhegmatogener Netzhautablösung, Einriss der Netzhaut oder iatrogenen traumatischer Katarakt führen (siehe Abschnitt 4.8). <i>Weitere Angaben:</i></p>	keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Wie bei anderen intravitrealen anti-VEGF-Behandlungen einer AMD, eines ZVV, eines VAV, eines DMÖ und einer mCNV gilt auch Folgendes:</p> <p>...</p> <p>Bei Patienten mit rhegmatogener Netzhautablösung oder Makulalöchern Grad 3 oder 4 sollte die Behandlung ausgesetzt werden.</p> <p><u>Personengruppen mit begrenzten Daten</u> Es gibt nur begrenzte Erfahrungen bei der Behandlung von Personen mit einem aufgrund eines Typ I-Diabetes verursachten DMÖ oder bei Diabetikern mit einem HbA1c über 12 % oder mit proliferativer diabetischer Retinopathie.</p> <p>Eylea wurde nicht untersucht bei Patienten mit aktiven systemischen Infektionen oder bei Patienten, die gleichzeitig andere Augenerkrankungen wie eine Netzhautablösung oder ein Makulaloch hatten. Es gibt ebenfalls keine Erfahrungen bei der Behandlung mit Eylea bei Diabetikern mit nicht eingestelltem Bluthochdruck. Der Arzt sollte das Fehlen dieser Informationen bei der Behandlung entsprechender Patienten berücksichtigen.</p> <p><u>Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen:</u> Schwerwiegende Nebenwirkungen, die mit dem Injektionsverfahren in Zusammenhang standen, traten bei weniger als 1 von 2.200 intravitrealen Injektionen mit Eylea auf. Diese beinhalteten Erblindung, Endophthalmitis, Netzhautablösung, traumatische Katarakt, Glaskörperblutung, Katarakt, Glaskörperabhebung und erhöhten Augeninnendruck (siehe Abschnitt 4.4).</p>	
Katarakt (insbesondere traumatischen Ursprungs)	<p><u>Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:</u> <i>Durch die intravitreale Injektion bedingte</i></p>	Schulungsprogramm mit der Zielausrichtung, die Aufmerksamkeit von

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p><i>Reaktionen</i> Intravitreale Injektionen, einschließlich solcher mit Eylea, können zu einer Endophthalmitis, intraokularer Entzündung, rhegmatogener Netzhautablösung, Einriss der Netzhaut oder iatrogenen traumatischer Katarakt führen (siehe Abschnitt 4.8)... Die Patienten sollten instruiert werden, unverzüglich alle Symptome zu melden, die auf eine Endophthalmitis oder auf eines der oben aufgeführten Ereignisse hinweisen.</p> <p><u>Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen:</u> Schwerwiegende Nebenwirkungen, die mit dem Injektionsverfahren in Zusammenhang standen, traten bei weniger als 1 von 2.200 intravitrealen Injektionen mit Eylea auf. Diese beinhalteten Erblindung, Endophthalmitis, Netzhautablösung, traumatische Katarakt, Glaskörperblutung, Katarakt, Glaskörperabhebung und erhöhten Augeninnendruck (siehe Abschnitt 4.4). Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen (bei mindestens 5 % der mit Eylea behandelten Patienten) waren Bindehautblutung (24 %), verminderte Sehschärfe (10 %), Augenschmerzen (10 %), erhöhter Augeninnendruck (7 %), Glaskörperabhebung (7 %), Glaskörpertrübungen (6 %) und Katarakt (6 %).</p> <p>Katarakt als UAW angegeben (Häufigkeitskategorie: häufig). Traumatische Katarakt ist in der Tabelle 1 als seltene UAW angegeben.</p>	Patienten und Ärzten gegenüber identifizierten und potentiellen Risiken zu erhöhen
Überempfindlichkeit und Immunogenität	<p><u>Abschnitt 4.3: Gegenanzeigen:</u> Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Aflibercept oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.</p> <p><u>Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen:</u> <i>Beschreibung einiger ausgesuchter</i></p>	keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p><i>Nebenwirkungen</i> Wie bei allen therapeutischen Proteinen besteht auch bei Eylea ein Potential für Immunreaktionen.</p> <p><u>Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:</u> <i>Immunogenität:</i> Da Eylea ein therapeutisches Protein ist, besteht die Möglichkeit einer Immunogenität (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollen dazu angehalten werden, alle Anzeichen oder Symptome einer intraokularen Entzündung, z. B. Schmerzen, Photophobie oder Rötung, zu berichten, da diese klinische Anzeichen einer Überempfindlichkeit sein könnten.</p>	
Bedeutende potentielle Risiken		
<p>Arterielle thromboembolische Ereignisse (ATE) einschließlich nicht-Myokardinfarkt-ATE und kardiovaskulärer ischämischer Ereignisse</p>	<p><u>Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen:</u> Arterielle thromboembolische Ereignisse (ATE) sind Nebenwirkungen, die möglicherweise mit der systemischen VEGF-Hemmung in Verbindung stehen. Es besteht ein theoretisches Risiko arterieller thromboembolischer Ereignisse nach intravitrealer Anwendung von VEGF-Hemmern.</p> <p>ATE (Definition entsprechend der Antiplatelet Trialists' Collaboration (APTC)-Kriterien) schließen nicht-tödlichen Herzinfarkt, nicht-tödlichen Schlaganfall oder vaskulären Tod (einschließlich Tod durch ungeklärte Ursache) mit ein.</p> <p>Die Inzidenz von ATEs in den 96 Wochen dauernden Phase III-Studien bei feuchter AMD betrug bei allen Patientengruppen, die mit Eylea behandelt wurden, 3,3 % (60 von 1.824) im Vergleich zu 3,2 % (19 von 595) bei Patienten, die mit Ranibizumab behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.1). Die entsprechenden Zahlen bei den Studien bei</p>	keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>DMÖ waren 3,3 % (19 von 578) (Eylea) und 2,8 % (8 von 287) (Kontrollgruppe) während der ersten 52 Wochen (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>Die Inzidenz von ATEs in den Phase III-Studien bei ZVV, die 76/100 Wochen dauerten, betrug 0,6 % (2 von 317) bei Patienten, die mit mindestens einer Eylea Dosis behandelt wurden, im Vergleich zu 1,4 % (2 von 142) bei Patienten mit Scheininjektionen (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>Die entsprechende Inzidenz in der Phase III-Studie bei VAV, die 52 Wochen dauerte, betrug 0 % (0 von 91) bei Patienten, die mit Eylea behandelt wurden, im Vergleich zu 2,2 % (2 von 92) in der Kontrollgruppe (siehe Abschnitt 5.1). Einer dieser Patienten der Kontrollgruppe hatte die Bedarfsbehandlung mit Eylea erhalten.</p> <p>Die Inzidenz von ATEs in der Studie bei mCNV, die 48 Wochen dauerte, betrug 1,1 % (1 von 91) (Eylea), im Vergleich zu 0 % (0 von 31) (Kontrollgruppe).</p> <p><u>Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:</u> <i>Systemische Effekte:</i> Systemische Nebenwirkungen inklusive nicht-okularer Hämorrhagien und arterieller thromboembolischer Ereignisse wurden nach intravitrealer Injektion von VEGF-Hemmern berichtet. Es besteht ein theoretisches Risiko, dass diese in Zusammenhang mit der VEGF-Hemmung stehen können. Es gibt begrenzte Daten zur Sicherheit bei der Behandlung von Patienten mit ZVV, VAV, DMÖ oder mCNV, die innerhalb der letzten 6 Monate einen Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacken oder einen Myokardinfarkt in der Vorgeschichte hatten. Die Behandlung entsprechender Patienten sollte mit Umsicht erfolgen.</p>	

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Venöse thromboembolische Ereignisse	keine	keine
Hypertension	<u>Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:</u> <i>Personengruppen mit begrenzten Daten:</i> ... Es gibt ebenfalls keine Erfahrungen bei der Behandlung mit Eylea bei Diabetikern mit nicht eingestelltem Bluthochdruck. Der Arzt sollte das Fehlen dieser Informationen bei der Behandlung entsprechender Patienten berücksichtigen.	keine
Proteinurie	keine	keine
Nicht-okulare Blutung	<u>Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:</u> <i>Systemische Effekte:</i> Systemische Nebenwirkungen inklusive nicht-okularer Hämorrhagien und arterieller thromboembolischer Ereignisse wurden nach intravitrealer Injektion von VEGF-Hemmern berichtet. Es besteht ein theoretisches Risiko, dass diese in Zusammenhang mit der VEGF-Hemmung stehen können. Es gibt begrenzte Daten zur Sicherheit bei der Behandlung von Patienten mit ZVV, VAV, DMÖ oder mCNV, die innerhalb der letzten 6 Monate einen Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacken oder einen Myokardinfarkt in der Vorgeschichte hatten. Die Behandlung entsprechender Patienten sollte mit Umsicht erfolgen.	keine
Medikationsfehler und -Missbrauch	<u>Abschnitt 4.2: Dosierung und Art der Anwendung:</u> Die Durchstechflasche [die Fertigspritze] enthält mehr als die empfohlene Dosis von 2 mg Aflibercept. Das entnehmbare Volumen der Durchstechflasche (100 Mikroliter) [der Fertigspritze (90 Mikroliter)] darf nicht vollständig genutzt werden. Die überschüssige Menge ist vor der Injektion zu	Schulungsprogramm mit der Zielausrichtung, die Aufmerksamkeit von Ärzten gegenüber identifizierten und potentiellen Risiken zu erhöhen

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>verwerfen. Injektion des gesamten Volumens der Durchstechflasche [der Fertigspritze] könnte in einer Überdosierung resultieren. Um alle Luftbläschen und überschüssiges Arzneimittel zu entfernen, den Spritzenkolben langsam soweit eindrücken, bis die runde Grundfläche der kuppelförmigen Kolbenspitze auf derselben Höhe ist wie die schwarze Dosierungslinie der Spritze (entsprechend 50 Mikroliter d.h. 2 mg Aflibercept).</p> <p><u>Abschnitt 4.9: Überdosierung:</u> In klinischen Studien wurden monatliche Dosen von bis zu 4 mg angewendet und in Einzelfällen kam es zu Überdosierungen mit 8 mg. Bei einer Überdosierung mit einem größeren Injektionsvolumen als üblich kann es zu einem Anstieg des Augeninnendrucks kommen. Daher sollte im Fall einer Überdosierung der Augeninnendruck überwacht werden und, falls dies vom behandelnden Arzt als notwendig erachtet wird, sollten geeignete Maßnahmen eingeleitet werden.</p>	
Anwendung außerhalb des bestimmungsgemäßen Gebrauchs	Bereitstellung einer Fachinformation, in der die korrekte und zugelassene Anwendung detailliert dargestellt wird.	Schulungsprogramm mit der Zielausrichtung, die Aufmerksamkeit von Patienten und Ärzten gegenüber der richtigen Anwendung von Eylea zu erhöhen
Embryo-Fetotoxizität	<p><u>Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:</u> <u>Weitere Angaben:</u> Eylea sollte während der Schwangerschaft nicht verabreicht werden, es sei denn der mögliche Nutzen überwiegt das potenzielle Risiko für den Fetus (siehe Abschnitt 4.6). Frauen im gebärfähigen Alter müssen</p>	Schulungsprogramm mit der Zielausrichtung, die Aufmerksamkeit von Patienten und Ärzten gegenüber potentiellen Risiken und der Notwendigkeit einer

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>während der Behandlung und für mindestens 3 Monate nach der letzten intravitrealen Injektion von Aflibercept eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6).</p> <p><u>Abschnitt 4.6: Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit:</u></p> <p><i>Frauen im gebärfähigen Alter:</i> Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für mindestens 3 Monate nach der letzten intravitrealen Injektion von Aflibercept eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p><i>Schwangerschaft:</i> Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Aflibercept bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Embryo- und Fetotoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Auch wenn die systemische Exposition nach einer okularen Anwendung sehr gering ist, sollte Eylea während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn der erwartete Nutzen überwiegt das potenzielle Risiko für den Fetus.</p>	Kontrazeption zu erhöhen
Retinale Blutung	keine	keine
Wichtige fehlende Informationen		
Anwendung von Eylea bei Patienten mit unkontrolliertem Glaukom	<p><u>Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:</u> <i>Durch die intravitreale Injektion bedingte Reaktionen</i></p> <p>...</p> <p>Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit einem schlecht eingestellten Glaukom geboten (Eylea darf nicht injiziert werden, solange der Augeninnendruck bei ≥ 30 mmHg liegt).</p>	keine
Gleichzeitige	keine	keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Anwendung verschiedener anti-VEGF-Therapien und anderer Therapien gegen feuchte AMD, ZVV, VAV, mCNPV oder DMÖ		
Langzeit-Sicherheit über zwei Jahre hinaus	keine	keine
Übliche Dosierung in der Anwendung nach Markteinführung	keine	keine
Anmerkung: Die zitierten Abschnittnummern beziehen sich jeweils auf die Kennzeichnung in der Fachinformation.		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Alle relevanten Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind bereits in Abschnitt 3.4.1 genannt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für Abschnitt 3.4.1:

Die Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung - Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation wurden anhand des European Public Assessment Report (EPAR) Annex I und III zu Aflibercept (Eylea®) in der aktuellsten Version ermittelt (2).

Für Abschnitt 3.4.2:

Die Bedingungen für das Inverkehrbringen wurden dem European Public Assessment Report (EPAR) Annex II zu Aflibercept (Eylea®) in der aktuellsten Version entnommen (2).

Für Abschnitt 3.4.4:

Die Zusammenfassung der Informationen zum RMP wurde anhand des EU Risk Management Plans in der aktuellsten Version erstellt (Version 22.0 vom 02.07.2015), der im Rahmen des Zulassungsverfahrens von der Bayer Global Pharmacovigilance erstellt wurde (3). Das vollständige Dokument ist diesem Dossier in Modul 5 beigelegt.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bayer Pharma AG. Fachinformation: EYLEA® 40 mg/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche, Stand der Information: Oktober 2015. 2015.
2. European Medicines Agency [EMA]. Annexe I, II und III zum European Public Assessment Report (EPAR) zu Aflibercept (Eylea®). 2015. p. 96.
3. Bayer HealthCare AG. EU Risk Management Plan (RMP) - Eylea® BAY86-5321 (Aflibercept), Version 22.0 (Date of Report: 02-July-2015). 2015. p. 764.