

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

Aflibercept (Eylea®)

Bayer Vital GmbH

Modul 3 A

*Neovaskuläre (feuchte) altersabhängige
Makuladegeneration (AMD)*

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis.....	12
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	14
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	14
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	15
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	16
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	26
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	27
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	29
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	30
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	47
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	79
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	89
3.2.4.1 Anhang: Übersicht Ranibizumab-Studien	93
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	184
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	185
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	194
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	200
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	205
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	207
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	208
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	216
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	217
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	219
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	220
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	222
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	222
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	224
3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan	225
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	235
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	235
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	236

Tabellenverzeichnis

Tabelle 3-1:	12- und 24-Monatsdaten der Studie ANCHOR zum Therapievergleich PDT mit Verteporfin vs. Ranibizumab.....	18
Tabelle 3-2:	12- und 24-Monatsdaten der Studie MARINA-Studie zum Vergleich Ranibizumab vs. Kontrolle	20
Tabelle 3-3:	12- und 24-Monatsdaten der Studie ANCHOR-Studie zum Therapievergleich PDT mit Verteporfin vs. Ranibizumab.....	20
Tabelle 3-4:	Mittlere Veränderung der Sehschärfe (VA, <i>visual acuity</i>) im Zeitverlauf (ITT-Population, LOCF; VISION 1/2).....	22
Tabelle 3-5:	Vergleich der Studienergebnisse zur Behandlung der neovaskulären AMD nach Therapie	24
Tabelle 3-6:	Manifestation unterschiedlicher AMD-Formen	35
Tabelle 3-7:	Diagnostische Einteilung unterschiedlicher CNV-Typen	37
Tabelle 3-8:	Übersicht zur Änderung der Sehschärfe bei Patienten mit AMD aus nicht-interventionellen Studien (NIS) verschiedener Länder (88)	74
Tabelle 3-9:	Prävalenz der neovaskulären AMD in den Vereinigten Staaten nach Altersgruppe (nach (101))	80
Tabelle 3-10:	Inzidenz und Prävalenz der neovaskulären AMD geschätzt nach Land (101)	81
Tabelle 3-11:	Aktuelle Prävalenz der neovaskulären AMD in Deutschland.....	82
Tabelle 3-12:	Aktuelle Inzidenz der neovaskulären AMD in Deutschland.....	83
Tabelle 3-13:	Entwicklung der Prävalenz der neovaskulären AMD in Deutschland (2013-2017)	85
Tabelle 3-14:	Entwicklung der Inzidenz der neovaskulären AMD in Deutschland (2013-2017)	86
Tabelle 3-15:	Schätzungen zur zukünftigen Prävalenz der AMD in Deutschland nach (108)	87
Tabelle 3-16:	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	88
Tabelle 3-17:	Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	89
Tabelle 3-18:	Anzahl (%) der Patienten mit okularen unerwünschten Ereignissen ($\geq 5\%$ in einer der Gruppen) im Studienauge bis Monat 12 in der DENALI-Studie.....	108
Tabelle 3-19:	Okulare unerwünschte Ereignisse im Studienauge in der HORIZON-Studie.....	119
Tabelle 3-20:	Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse im Studienauge in der HORIZON-Studie.....	121

Tabelle 3-21:	Anteil der Patienten mit behandlungsfreiem Intervall von mehr als 3 Monaten in der MONT BLANC-Studie.....	141
Tabelle 3-22:	Anatomische Veränderungen nach 3 bzw. 12 Monaten im Vergleich zu Beginn der MONT BLANC-Studie.....	141
Tabelle 3-23:	Anzahl der Wiederbehandlungen in der MONT BLANC-Studie	142
Tabelle 3-24:	Zeit bis zur ersten Wiederbehandlung in der MONT BLANC-Studie....	142
Tabelle 3-25:	Okulare unerwünschte Ereignisse in der MONT BLANC-Studie	143
Tabelle 3-26:	Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse in der MONT BLANC-Studie.	143
Tabelle 3-27:	Unerwünschte Ereignisse mit möglichem Zusammenhang zu systemischer VEGF-Inhibition in der MONT BLANC-Studie.....	144
Tabelle 3-28:	Unerwünschte Ereignisse mit Folge Studienabbruch oder Tod in der MONT BLANC-Studie	144
Tabelle 3-29:	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in der MONT BLANC-Studie.....	145
Tabelle 3-30:	Schwerwiegende okuläre UE in der SAILOR-Studie	166
Tabelle 3-31:	Okuläre UE in der SAILOR-Studie.....	166
Tabelle 3-32:	Nicht okuläre SUE und UE in der SAILOR-Studie	167
Tabelle 3-33:	Inzidenz okularer UEs und SUEs im Studienauge in der SECURE-Studie.....	174
Tabelle 3-34:	Inzidenz nicht-okularer UEs und SUEs im Studienauge in der SECURE-Studie	175
Tabelle 3-35:	Inzidenz und Schweregrad okulärer UE nach 12 Monaten in der SUSTAIN-Studie.....	180
Tabelle 3-36:	Inzidenz und Schweregrad okulärer SUEs nach 12 Monaten in der SUSTAIN-Studie.....	180
Tabelle 3-37:	Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	200
Tabelle 3-38:	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	203
Tabelle 3-39:	Übersicht zur Mechanik der Entstehung von Behandlungstagen: Gegenüberstellung Aflibercept und Ranibizumab (maximale Anzahl Behandlungstage)	204
Tabelle 3-40:	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	205
Tabelle 3-41:	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	207
Tabelle 3-42:	Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	208
Tabelle 3-43:	Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit.....	211

Tabelle 3-44:	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).....	215
Tabelle 3-45:	Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt) ..	216
Tabelle 3-46:	Pharmakovigilanz-Maßnahmen und vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung	225

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3-1:	Durchschnittliche Änderung des Visus vom Ausgangswert bis Monat 24 in der ANCHOR-Studie	19
Abbildung 3-2:	Durchschnittliche Veränderung des Visus vom Ausgangswert bis Monat 24 in den Studien MARINA und ANCHOR.....	21
Abbildung 3-3:	Mittlere Veränderung der Sehschärfe (VA, <i>visual acuity</i>) im Zeitverlauf, Jahr 1 bis 54 Wochen (ITT-Population, LOCF; VISION 1/2)	23
Abbildung 3-4:	Anwendung der Kriterien zur Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß Kapitel 5 § 6 Abs. 3 Verfo G-BA	25
Abbildung 3-5:	Der schematische Aufbau des Auges.....	30
Abbildung 3-6:	Mittlere Änderung der Sehschärfe im zeitlichen Verlauf bis 24 Wochen in der MARINA-Studie	38
Abbildung 3-7:	Mittlere Änderung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) im zeitlichen Verlauf bis 24 Wochen in der PIER-Studie	39
Abbildung 3-8:	Unterschiede der BCVA-Buchstabenwerte in der CATT-Studie für Ranibizumab vor und nach dem Wechsel von einem definierten, monatlichen zu einem reaktiven (PRN-)Dosierungsregime	40
Abbildung 3-9:	Verlust der bestkorrigierten Sehschärfe in der HORIZON-Studie.....	41
Abbildung 3-10:	Lage der NEI VFQ-25-Scores von Patienten mit AMD im Vergleich zur Kontrollgruppe (Abb. modifiziert nach (41))	42
Abbildung 3-11:	Mittlerer NEI VFQ-25-Gesamtscore bei AMD-Patienten mit verschiedenen Sehschärfe-Niveaus (VA: Sehschärfe, Abb. modifiziert nach (41))	42
Abbildung 3-12:	EQ-5D-Punktzahlen unter Patienten mit AMD im Vergleich mit Patienten ohne ophthalmologischen Befund (Kontrollgruppe, Abb. modifiziert nach (41))	43
Abbildung 3-13:	Anteil an AMD-Patienten mit Unterstützung im Vergleich zu Patienten ohne ophthalmologischen Befund (Kontrollgruppe; Abb. modifiziert nach (41))	44
Abbildung 3-14:	Anteil an AMD-Patienten mit Stürzen, behandlungsbedürftigen Stürzen und sturzbedingten Frakturen im Vergleich zu Patienten ohne ophthalmologischen Befund (Kontrollgruppe; OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall; Abb. modifiziert nach (41))	45
Abbildung 3-15:	HADS-Punktzahlen für Angst und Depression von Patienten mit AMD im Vergleich zu Patienten ohne ophthalmologischen Befund (Kontrollgruppe; Abb. modifiziert nach (41))	46
Abbildung 3-16:	Übersicht zu relevanten post-Zulassungsstudien mit Ranibizumab (MARINA/ANCHOR: primäre Ranibizumab-Zulassungsstudien).....	51

Abbildung 3-17:	Veränderung der mittleren ETDRS-Buchstabenanzahl innerhalb eines Jahres bei mit 0,3mg und 0,5mg Ranibizumab sowie mit Scheininjektionen behandelten Patienten in der PIER-Studie.....	52
Abbildung 3-18:	Unterschiede in der Sehkraft im Vergleich zum Ausgangswert (Kohorte 1) in der SAILOR-Studie ^a	53
Abbildung 3-19:	Mittlere Veränderung (Standardfehler) der Sehschärfe (Buchstaben) im Vergleich zum Ausgangswert im Studienauge für die SUSTAIN-Patienten	54
Abbildung 3-20:	Mittlere Veränderung der Werte für die bestkorrigierte Sehschärfe im Vergleich zum Ausgangswert über die Zeit in der (A) PP-Population (Studiensite) und (B) ITT-Population (LCOF-Methode) in der EXCITE-Studie ^a	56
Abbildung 3-21:	Mittlere Veränderung der Sehschärfe im Vergleich zum Ausgangswert über die Zeit und untergliedert nach den zu Beginn der Studie randomisierten Gruppen ^a	57
Abbildung 3-22:	Mittlere Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) über die Zeit bei Patienten in der DENALI-Studie.....	58
Abbildung 3-23:	Mittlere Unterschiede der bestkorrigierten Sehschärfe über die Zeit für das Studienauge (FAS) in der MONT BLANC-Studie.....	59
Abbildung 3-24:	Mittlerer Unterschied der BCVA im Vergleich zum Ausgangswert und mittlere Anzahl an Injektionen in der HARBOR-Studie (73).	60
Abbildung 3-25:	Mittlere Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe nach 52 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der CATT-Studie.	61
Abbildung 3-26:	Mittlere Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe nach 52 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der IVAN-Studie.....	61
Abbildung 3-27:	Meta-Analyse der 1-Jahres-Ergebnisse der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) aus den Studien CATT und IVAN (76).....	62
Abbildung 3-28:	Mittlere Veränderung der Sehschärfe bei den mit gleichem Dosierungsregime behandelten Patienten seit Studieneinschluss über einen Zeitraum von 2 Jahren (36).....	63
Abbildung 3-29:	Unterschiede bezüglich der mittleren Veränderung der Sehkraft nach 2 Jahren sowie 95%-ige Konfidenzintervalle bei den über 2 Jahre mit gleichem Dosisregime behandelten Patienten (36).	63
Abbildung 3-30:	Mittlere Veränderung der Sehschärfe (links) und der Dicke der zentralen Netzhaut (rechts) seit Studieneinschluss über die Zeit nach Dosierungsregime innerhalb der Behandlungsgruppe Ranibizumab (36).	64
Abbildung 3-31:	Behandlungsalgorithmus zur Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären AMD, DOG Stellungnahme 2010/2012	65
Abbildung 3-32:	Durchschnittliche Anzahl der Injektionen in der AURA Studie (deutsche Kohorte).....	70

Abbildung 3-33:	Durchschnittliche Anzahl der Arztbesuche (alle Termine: Injektionstermine, Kontrolltermine und Post-Injektions-Kontrollen) in der AURA Studie (deutsche Kohorte, EFF Analyse Set, n=420).....	71
Abbildung 3-34:	Änderung der Sehschärfe im Vergleich zum Ausgangswert (links) und % Anteil der Patienten mit Verbesserung um 3 Buchstaben-Reihen nach Anzahl der Injektionen (rechts) in der AURA-Studie (deutsche Kohorte, EFF Analyse Set, n=420) sowie in der CATT- und VIEW-Studien (deskriptive Darstellung) ^a	71
Abbildung 3-35:	Änderung der Sehschärfe im Vergleich zum Ausgangswert nach Anzahl der Injektionen (links) und % Anteil der Patienten mit Verbesserung um 3 Buchstaben-Reihen nach Anzahl der Injektionen (rechts) in der AURA-Studie (deutsche Kohorte, EFF Analyse Set, n=420).....	72
Abbildung 3-36:	Mittlerer Abstand zwischen den Injektionen in Tagen in der AURA-Studie über die gesamte Beobachtungsdauer (deutsche Kohorte, EFF Analyse Set, n=420).....	73
Abbildung 3-37:	Eylea [®] Dosierung (92)	78
Abbildung 3-38:	Eylea [®] Dosierung ab dem 2. Behandlungsjahr	79
Abbildung 3-39:	Behandlungsschema der ANCHOR-Studie	93
Abbildung 3-40:	Anteil der Patienten mit einem Sehschärfeverlust von <15 Buchstaben in der ANCHOR-Studie	95
Abbildung 3-41:	Durchschnittliche Änderung der Sehschärfe pro Monat im Verlauf der ANCHOR-Studie bis Monat 12	95
Abbildung 3-42:	Durchschnittliche Änderung der Sehschärfe pro Monat im Verlauf der ANCHOR-Studie bis Monat 24	96
Abbildung 3-43:	Behandlungsschema der CATT-Studie	98
Abbildung 3-44:	Durchschnittliche Änderung der Sehschärfe nach 1 Jahr nach Behandlungsgruppe in der CATT-Studie	100
Abbildung 3-45:	Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥15 Buchstaben nach Behandlungsschema in der CATT-Studie	100
Abbildung 3-46:	Durchschnittliche Veränderung der Gesamtdicke der Fovea im Vergleich zum Ausgangswert pro Woche in der CATT-Studie bis Woche 52	101
Abbildung 3-47:	Studienschema der DENALI-Studie (Flow Chart).....	103
Abbildung 3-48:	Behandlungsschema der DENALI-Studie (Dosierungsdiagramm) ...	104
Abbildung 3-49:	Mittlere Änderung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) über die Zeit in der DENALI-Studie	106
Abbildung 3-50:	Mittlere Änderung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) in der DENALI-Studie nach 12 Monaten	106
Abbildung 3-51:	Patientenanteil mit Visusverlust und -gewinn (BCVA) in der DENALI-Studie nach 12 Monaten	107

Abbildung 3-52:	Änderung der zentralen Retinadicke im Behandlungsverlauf in der DENALI-Studie	107
Abbildung 3-53:	Behandlungsschema der EXCITE-Studie.....	110
Abbildung 3-54:	Durchschnittliche Veränderung der Sehschärfe (A, oben) in der PP-Population und (B, unten) in der ITT-Population pro Monat in der EXCITE-Studie bis Monat 14.....	112
Abbildung 3-55:	Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe pro Monat in der EXCITE-Studie bis Monat 14.....	113
Abbildung 3-56:	Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe pro Monat in der EXCITE-Studie bis Monat 14.....	114
Abbildung 3-57:	Mittlere Änderung der zentralen Netzhautdicke pro Monat in der EXCITE-Studie bis Monat 14.....	114
Abbildung 3-58:	Studienschema der HORIZON-Studie.....	117
Abbildung 3-59:	Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) in der HORIZON-Studie	123
Abbildung 3-60:	Patientenanteil mit Visusgewinn und -verlust in der HORIZON-Studie	123
Abbildung 3-61:	Behandlungsschema der IVAN-Studie	125
Abbildung 3-62:	Mittlere Änderung der BCVA nach 12 Monaten in der IVAN-Studie	127
Abbildung 3-63:	Behandlungsschema der MARINA-Studie.....	130
Abbildung 3-64:	Anteil der Patienten mit Sehschärfeverlust von <15 ETDRS-Buchstaben nach 12 und 24 Monaten in der MARINA-Studie	132
Abbildung 3-65:	Anteil der Patienten mit Sehschärfeverlust von <15 Buchstaben nach 12 Monaten für Subgruppen in der MARINA-Studie.....	132
Abbildung 3-66:	Anteil der Patienten mit Sehschärfeverlust von <15 Buchstaben nach 24 Monaten für Subgruppen in der MARINA-Studie.....	133
Abbildung 3-67:	Anteil der Patienten mit einer Sehschärfeverbesserung um ≥ 15 Buchstaben im Vergleich zum Anfangswert nach 12 und 24 Monaten in der MARINA-Studie	133
Abbildung 3-68:	Durchschnittliche Änderung der Sehschärfe pro Monat in der MARINA-Studie bis Monat 24.....	134
Abbildung 3-69:	Anteil der Patienten mit einem Snellen-Äquivalent von 20/40 oder besser in der MARINA-Studie: Anfangswert und Werte nach 12 und 24 Monaten	134
Abbildung 3-70:	Anteil der Patienten mit einem Snellen-Äquivalent von 20/20 oder besser in der MARINA-Studie: Anfangswert und Werte nach 12 und 24 Monaten	135
Abbildung 3-71:	Anteil der Patienten mit einem Snellen-Äquivalent von 20/200 oder schlechter in der MARINA-Studie: Anfangswert und Werte nach 12 und 24 Monaten	135

Abbildung 3-72:	Durchschnittliche Änderung der CNV-Fläche in der MARINA-Studie: Anfangswert und Werte nach 12 und 24 Monaten.....	136
Abbildung 3-73:	Durchschnittliche Änderung der Leckage-Fläche in der MARINA-Studie: Anfangswert und Werte nach 12 und 24 Monaten.....	136
Abbildung 3-74:	Behandlungsschema der MONT BLANC-Studie.....	138
Abbildung 3-75:	Mittlere Änderung der BCVA im Studienverlauf in der MONT BLANC-Studie	140
Abbildung 3-76:	Studiendesign der PIER-Studie	148
Abbildung 3-77:	Durchschnittliche Änderung der Sehschärfe pro Monat in der PIER-Studie bis Monat 12	150
Abbildung 3-78:	Durchschnittliche Änderung der Sehschärfe pro Monat in der PIER-Studie bis Monat 24	150
Abbildung 3-79:	Anteil Patienten mit Sehschärfeverlust von <15 ETDRS-Buchstaben nach 12 Monaten in der PIER-Studie.....	151
Abbildung 3-80:	Anteil Patienten mit Sehschärfeverlust von <15 ETDRS-Buchstaben nach 24 Monaten in der PIER-Studie.....	151
Abbildung 3-81:	Anteil der Patienten mit Sehschärfeverbesserung um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben nach 12 Monaten in der PIER-Studie.....	152
Abbildung 3-82:	Anteil der Patienten mit Sehschärfeverbesserung um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben nach 24 Monaten in der PIER-Studie.....	152
Abbildung 3-83:	Anteil der Patienten mit Snellen-Äquivalent von 20/200 oder schlechter nach 12 Monaten in der PIER-Studie	153
Abbildung 3-84:	Anteil der Patienten mit Snellen-Äquivalent von 20/200 oder schlechter nach 24 Monaten in der PIER-Studie	153
Abbildung 3-85:	Mittlere Änderung der Leckagefläche pro Monat in der PIER-Studie bis Monat 12 (CNV=Choroidale Neovaskularisation, PD=Papillendurchmesser, RPE=Retinales Pigmentepithel).....	154
Abbildung 3-86:	Zahl der zusätzlich lesbaren Buchstaben pro Monat in der PrONTO-Studie bis Monat 12	159
Abbildung 3-87:	Zahl der zusätzlich lesbaren Buchstaben pro Monat in der PrONTO-Studie bis Monat 24	159
Abbildung 3-88:	Veränderung der zentralen Netzhautdicke pro Monat in der PrONTO-Studie bis Monat 12	160
Abbildung 3-89:	Veränderung der zentralen Netzhautdicke pro Monat in der PrONTO-Studie bis Monat 24	160
Abbildung 3-90:	Anzahl an Ranibizumab-Injektionen pro Patient in der PrONTO-Studie	161
Abbildung 3-91:	Behandlungsschema der SAILOR-Studie	164
Abbildung 3-92:	Durchschnittliche Änderung der Sehschärfe (ETDRS) in Kohorte 1 pro Monat in der SAILOR-Studie bis Monat 12	168

Abbildung 3-93:	Anteil der Patienten mit einer Sehschärfeverbesserung von ≥ 15 Buchstaben in der Kohorte 1 pro Monat in der SAILOR-Studie bis Monat 12	168
Abbildung 3-94:	Durchschnittliche Änderung der zentralen Foveadicke (CFT) in der Kohorte 1 pro Monat in der SAILOR-Studie bis Monat 12	169
Abbildung 3-95:	Studiendesign der SECURE-Studie.....	172
Abbildung 3-96:	Mittlere Änderung der BCVA im Studienauge gemäß ETDRS-Tafel im Vergleich zum Anfangswert der SECURE-Studie nach vorhergehender Behandlung	176
Abbildung 3-97:	Behandlungsschema der SUSTAIN-Studie	178
Abbildung 3-98:	Änderung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) pro Monat in der SUSTAIN-Studie bis Monat 12.....	181
Abbildung 3-99:	Änderung der zentralen Retinadicke (CRT) pro Monat in der SUSTAIN-Studie bis Monat 12.....	181

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMD	Altersabhängige Makuladegeneration
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem, offiziell <i>Anatomical Therapeutic Chemical / Defined Daily Dose Classification</i>
BCVA	Best Corrected Visual Acuity, bestkorrigierte Sehschärfe
BRVO	Branch Retinal Vein Occlusion, retinaler Astvenenverschluss
BVA	Berufsverbandes der Augenärzte
CNV	Chorioidale Neovaskularisation
CRVO	Central Retinal Vein Occlusion, Verschluss der zentralen Netzhautvene
DDD	Defined Daily Dose, definierte Tagesdosis
DOG	Deutsche Ophthalmologischen Gesellschaft
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EFF	(kurz für) Efficacy
EMA	European Medicines Agency, Europäische Arzneimittelagentur
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	EuroQol-5 Dimensionen, standardisierter Gesundheitsfragebogen zur Lebensqualität (QoL)
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, standardisierter Visus-Test mittels ETDRS-Tafel
EU	Europäische Union
FA	Fluoreszein-Angiographie
FDA	US Food and Drug Administration, amerikanische Zulassungsbehörde
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GMR	Geometric Mean Ratio
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale, Krankenhausskala für Angst und Depression
HrQoL	Health related Quality of Life, gesundheitsbezogene Lebensqualität
IOD	intraokularer Druck
ITT	Intention to treat

IU	International Unit
IV	intravenös
IVOM	intravitreale operative Medikamentenapplikation
IVT	intravitreal
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
NEI VFQ-25	National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire
NIS	Nicht-interventionelle Studie
OCT	Optical Coherence Tomography, optische Kohärenztomographie
OR	Odds Ration
PCV	Polypoidale chorioidale Vaskulopathie
PDT	Photodynamische Therapie
PEA	Pigmentepithelabhebungen
PIGF	Placental Growth Factor, Plazenta-Wachstumsfaktor
PKV	Private Krankenversicherung
PRN	lat. Pro Re Nata, nach Bedarf
QoL	Quality of life, Lebensqualität
RAP	Retinale angiomatöse Proliferation
RG	Retinologische Gesellschaft
RPE	Retinales Pigmentepithel
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SF	Standard-Fluenz
SGB	Sozialgesetzbuch
SRMP	Safety Risk Management Plan
TTT (ttt)	Treat to target
US	United States; Vereinigte Staaten (von Amerika)
VA	Visual Acuity, Sehkraft
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor, vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
VFQ	Visual Function Questionnaire
VIEW	VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD
WIdO	Wissenschaftliches Institut der AOK

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. 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.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für das hier zu bewertende Arzneimittel wird Ranibizumab (Lucentis®) benannt.

Damit stimmt die hier benannte zweckmäßige Vergleichstherapie mit der vom G-BA im Beratungsgespräch festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie überein. Der G-BA gab im Beratungsgespräch am 15.02.2012 bekannt, dass „als zweckmäßige Vergleichstherapie für Aflibercept zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersbedingten Makuladegeneration Ranibizumab bestimmt wurde“ und zwar „zum derzeitigen Erkenntnisstand für die gesamte Patientenpopulation“ (1).

Entsprechend der Leitlinien und wie ausführlich in Abschnitt 3.1.2 dargestellt, erfüllt alleine Ranibizumab das Kriterium „nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet [zu] gehören“ und wird deshalb von BAYER als diejenige Therapie gesehen, deren Nutzen mit dem Nutzen von Aflibercept zu vergleichen ist.

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).

Im Beratungsantrag (Beratungsanforderung 2011-B-039) hatte BAYER dargestellt, dass Ranibizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) anzusehen ist. Im Beratungsgespräch am 15.02.2012 bestätigte die Geschäftsstelle, dass vom G-BA Ranibizumab als ZVT bestimmt wurde, und zwar „zum derzeitigen Erkenntnisstand für die gesamte Patientenpopulation.“ (1).

Aflibercept (Eylea[®]) wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD). Derzeit sind in diesem Anwendungsgebiet (bzw. in Teilpopulationen) in Deutschland die vier folgenden Therapien (bzw. Methoden) zugelassen:

PDT mit Verteporfin: Visudyne[®] 15mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Die Zulassung in Deutschland erfolgte 07/2000 für die neovaskuläre AMD: vorwiegend klassische chorioidale Neovaskularisation (CNV) (2);

Pegaptanib: Macugen[®] 0,3mg Injektionslösung, Pegaptanib-Natrium. Die Zulassung in Deutschland erfolgte 01/2006 für die neovaskuläre AMD: alle CNV-Typen (3);

Ranibizumab: Lucentis[®] 10mg/ml Injektionslösung (Fachinformation Lucentis[®], Stand 07/2012), die Zulassung in Deutschland erfolgte 01/2007 für die neovaskuläre AMD: alle CNV-Typen (4);

Laserphotokagulation: Laserphotokoagulation ist eine nicht-medikamentöse Behandlung, die im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) erbringbar ist, aber bei der Behandlung der Patienten mit neovaskulärer altersabhängiger Makuladegeneration heute praktisch keine Rolle mehr spielt (5).

Von diesen Therapien wird in den aktuellen Behandlungsleitlinien der Fachgesellschaften, wie der Dt. Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG), der Retinologischen Gesellschaft (RG) und des Berufsverbandes der Augenärzte (BVA) Deutschlands, einzig Ranibizumab als die Therapie der ersten Wahl für alle Typen der neovaskulären AMD genannt, da Ranibizumab in Bezug auf die funktionellen Stabilisierungseffekte (ca. 95% bei allen Läsionstypen) und die Chance einer deutlichen Visusbesserung (ca. 30% bei allen Typen gewinnen ≥ 15 Buchstaben) die besten Ergebnisse unter allen zugelassenen Medikamenten (vor Zulassung von Aflibercept) aufweist (6).

Ranibizumab war in den primären Endpunkten, wie beispielsweise der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA, *best corrected visual acuity*), in den zulassungsrelevanten klinischen Studien bei vergleichbaren Patientenpopulationen gegenüber Pegaptanib und der photodynamischen Therapie (PDT) mit Verteporfin überlegen. So zeigte Ranibizumab eine Verbesserung der Sehschärfe bei 25-40% der Patienten und führte bei >90% zu einer Stabilisierung der Sehschärfe, wohingegen Pegaptanib und die PDT nur in 6-10% der Fälle zu einer Sehverbesserung und in 70% zu einer Stabilisierung der Sehschärfe in der gleichen Patientenpopulation führten (7-14).

Therapieoptionen mit Laser im Vergleich zu aktuelleren Behandlungsmethoden

Die thermale Laserphotokoagulation war die erste vielfach eingesetzte Therapie zur Behandlung der neovaskulären AMD. Ein wesentlicher Nachteil dieser Behandlung liegt in der gleichzeitigen Schädigung des umgebenden und darüber liegenden, gesunden Netzhautgewebes sowie in häufigen Rezidiven. Aus diesen Gründen wird das Verfahren nur noch sehr selten angewendet und spielt bei Läsionen im zentralen Makulabereich keine Rolle mehr (5, 15).

Vor der Einführung neuerer Behandlungsmethoden waren die Lasertherapie und die fortwährende Verlaufsbeobachtung die Hauptstützen im Management aller Formen der fortgeschrittenen neovaskulären AMD (16). Die Einführung neuer Behandlungsmethoden hat zu einer Einschränkung der Lasertherapie auf solche Fälle geführt, bei denen die neovaskulären Läsionen nicht die zentrale Makula betreffen. Im Allgemeinen führt die Laserphotokoagulation bestenfalls bei einer begrenzten Anzahl an Patienten zu einer Stabilisierung der Sehschärfe. Derzeit wird die Laserphotokoagulation nur noch als eine mögliche Behandlungsform der seltenen extrafovealen klassischen CNV im Rahmen der AMD angesehen. Die in den letzten Jahren weiterentwickelte angiographische CNV-Differenzierung hat allerdings gezeigt, dass häufig extrafoveale Membranen mit okkulten subfovealen Anteilen vorliegen. Die aktuellen Behandlungsleitlinien der deutschen Fachgesellschaften (DOG, RG, BVA) empfehlen deshalb auch bei dieser Indikation die Anti-VEGF-Medikamente (6).

Ranibizumab im Vergleich zu PDT mit Verteporfin

Die photodynamische Therapie mit Verteporfin ist für die Behandlung von Erwachsenen mit neovaskulärer AMD mit vorwiegend klassischen subfovealen chorioidalen Neovaskularisationen in Deutschland zugelassen. Die PDT mit Verteporfin hat einige Vorteile gegenüber der thermalen Laserphotokoagulation gebracht. Bei Schäden, welche die zentrale Makula betreffen, ist die PDT der konventionellen Laserphotokoagulation aufgrund der Fähigkeit überlegen, selektiv das pathologische Gefäßgewebe zu beeinflussen und dabei das gesunde, darüberliegende Gewebe zu schonen. Die meisten sich einer PDT unterziehenden Patienten benötigen 3-4 Behandlungen pro Jahr in Abhängigkeit davon, ob eine bestehende Leckage der behandelten Läsion in der angiographischen Nachuntersuchung nachgewiesen wird. Im Allgemeinen führt die PDT bestenfalls zu einer Stabilisierung der Sehschärfe, eine relevante Verbesserung der Sehschärfe wird jedoch nur selten beobachtet. PDT mit Verteporfin ist deshalb einer Anti-VEGF-Therapie mit Ranibizumab in der Wirksamkeit unterlegen (5, 9, 17, 18).

In der ANCHOR-Studie wurde Ranibizumab im direkten Vergleich zu PDT mit Verteporfin getestet. In dieser Studie erhielten 423 Patienten mit vorwiegend klassischer CNV entweder:

- 1) monatlich eine intravitreale Injektion mit 0,3mg Ranibizumab und eine Schein-PDT (n=140),
- 2) monatlich eine intravitreale Injektion mit 0,5mg Ranibizumab und eine Schein-PDT (n=140) oder
- 3) eine intravitreale Scheininjektion und eine PDT mit Verteporfin (n=143).

Eine Schein-PDT oder eine PDT mit Verteporfin wurden anfänglich zusammen mit der Ranibizumab-Injektion verabreicht und darüber hinaus nachfolgend alle 3 Monate wiederholt, falls eine Fluoreszein-Angiografie (FA) eine weiterbestehende oder wiederauftretende vaskuläre Leckage zeigte.

Die Ergebnisse zu den wichtigsten Messgrößen der Studie sind in Tabelle 3-1 und graphisch in Abbildung 3-1 zusammengefasst.

Tabelle 3-1: 12- und 24-Monatsdaten der Studie ANCHOR zum Therapievergleich PDT mit Verteporfin vs. Ranibizumab

Messgröße	Monat	PDT mit Verteporfin (n=143)	Ranibizumab 0,5mg (n=140)
Verlust um <15 Buchstaben an Sehschärfe (%) ^a (Erhalt der Sehkraft, primärer Endpunkt)	12	64%	96%
	24	66%	90%
Gewinn von ≥15 Buchstaben an Sehschärfe (%) ^a	12	6%	40%
	24	6%	41%
Durchschnittliche Veränderung der Sehschärfe (Buchstaben) (Standardabweichung) ^a	12	-9,5 (16,4)	+11,3 (14,6)
	24	-9,8 (17,6)	+10,7 (16,5)

^a p<0,01

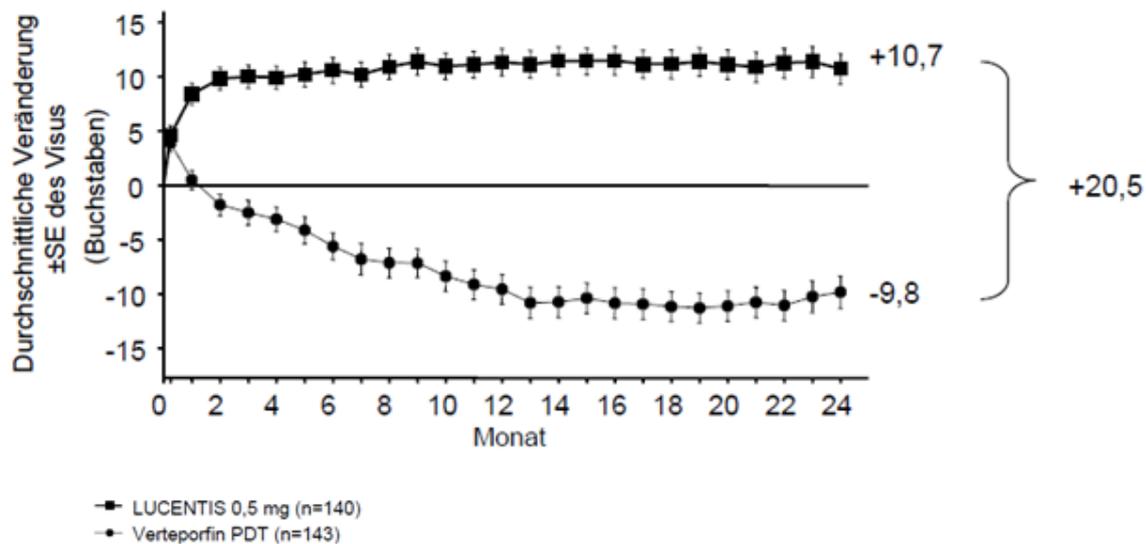


Abbildung 3-1: Durchschnittliche Änderung des Visus vom Ausgangswert bis Monat 24 in der ANCHOR-Studie

Die monatliche Therapie mit Ranibizumab war der PDT-Behandlung mit Verteporfin hinsichtlich der Wirksamkeit überlegen. Erstmals führte eine Therapie (Ranibizumab) im Durchschnitt zu einer Sehverbesserung, was einen Durchbruch bei der Behandlung von Patienten mit neovaskulärer AMD bedeutete (7, 8, 19). In den aktuellen Behandlungsleitlinien der Fachgesellschaften wird die PDT-Therapie mit Verteporfin daher nur noch als „second line“ Therapie gesehen. Demnach stellt der Einsatz einer PDT mit Verteporfin nur bei fehlendem Ansprechen einer Therapie mit Ranibizumab eine Alternative dar („Eine Laserkoagulation, eine photodynamische Therapie oder eine Therapie mit Pegaptanib kommen allenfalls noch in sehr seltenen Ausnahmefällen in Frage.“ (5)).

Ranibizumab im Vergleich zu Pegaptanib

Eine BAYER-firmeninterne bibliographische Literaturrecherche hat zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung keine klinische Studie mit einem direkten Vergleich zwischen Ranibizumab und Pegaptanib gefunden. Allerdings hatten die Zulassungsstudien für Ranibizumab und Pegaptanib identische Endpunkte und eine vergleichbare Studienpopulationen. Die Ergebnisse dieser Studien zeigten bei vergleichbaren Studienpopulationen eine Überlegenheit der monatlichen Therapie mit Ranibizumab im Vergleich zu Pegaptanib in Bezug auf die Wirksamkeit.

Der Übersichtlichkeit halber werden im Folgenden die Ergebnisse zu den Endpunkten aus den Zulassungsstudien zu Ranibizumab und Pegaptanib gegenübergestellt.

Tabelle 3-2: 12- und 24-Monatsdaten der Studie MARINA-Studie zum Vergleich Ranibizumab vs. Kontrolle

Messgröße	Monat	Kontrolle (n=238)	Ranibizumab 0,5mg (n=240)
Verlust um <15 Buchstaben an Sehschärfe (%) ^a (Erhalt der Sehkraft, primärer Endpunkt)	12	62%	95%
	24	53%	90%
Gewinn von ≥15 Buchstaben an Sehschärfe (%) ^a	12	5%	34%
	24	4%	33%
Durchschnittliche Veränderung der Sehschärfe (Buchstaben) (Standardabweichung) ^a	12	-10,5 (16,6)	+7,2 (14,4)
	24	-14,9 (18,7)	+6,6 (16,5)

^a p<0,01

Tabelle 3-3: 12- und 24-Monatsdaten der Studie ANCHOR-Studie zum Therapievergleich PDT mit Verteporfin vs. Ranibizumab

Messgröße	Monat	PDT mit Verteporfin (n=143)	Ranibizumab 0,5mg (n=140)
Verlust um <15 Buchstaben an Sehschärfe (%) ^a (Erhalt der Sehkraft, primärer Endpunkt)	12	64%	96%
	24	66%	90%
Gewinn von ≥15 Buchstaben an Sehschärfe (%) ^a	12	6%	40%
	24	6%	41%
Durchschnittliche Veränderung der Sehschärfe (Buchstaben) (Standardabweichung) ^a	12	-9,5 (16,4)	+11,3 (14,6)
	24	-9,8 (17,6)	+10,7 (16,5)

^a p<0,01

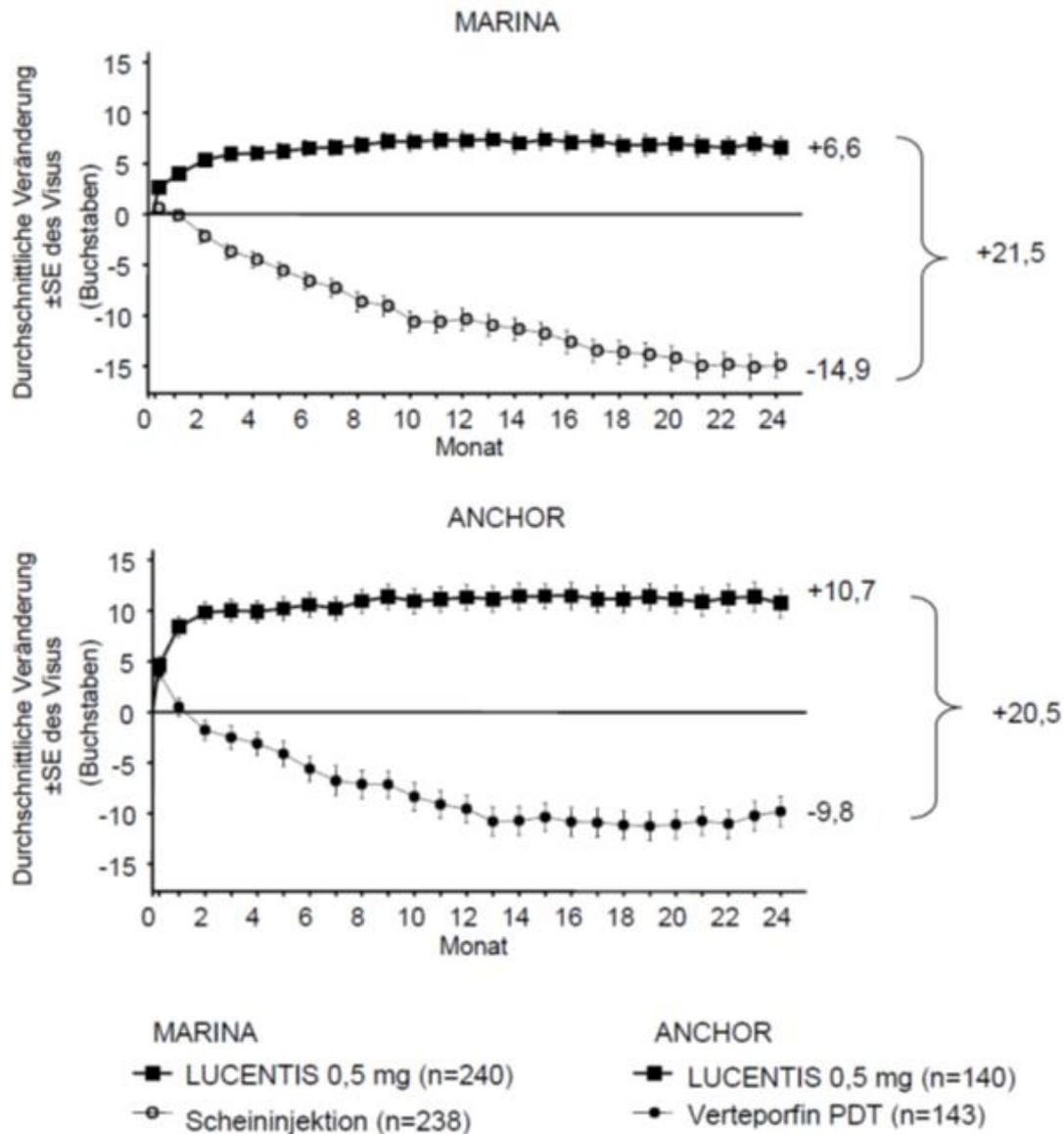


Abbildung 3-2: Durchschnittliche Veränderung des Visus vom Ausgangswert bis Monat 24 in den Studien MARINA und ANCHOR

In den beiden Studien ANCHOR und MARINA berichteten die Patienten neben der unter der Behandlung mit 0,5mg Ranibizumab nach Monat 12 beobachteten Visusverbesserung von einer Verbesserung in der visusbezogenen Lebensqualität (QoL, *quality of life*). Diese empfundene Verbesserung wurde anhand von Punktwerten des Fragebogens *National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire* (NEI VFQ-25) gemessen. Die Unterschiede zwischen Ranibizumab 0,5mg und den zwei Kontrollgruppen wurden mit p-Werten zwischen 0,009 bis <0,0001 bewertet.

Pegaptanib wurde in zwei kontrollierten, doppelblinden und identisch angelegten randomisierten Studien (VISION 1 und 2) bei Patienten mit neovaskulärer AMD untersucht (10, 11, 20). Insgesamt wurden 1.190 Patienten mit einem Medianalter von 77 Jahren behandelt (n=892 Pegaptanib, n=298 Scheininjektionen [Kontrolle]). Die Patienten erhielten randomisiert alle 6 Wochen entweder eine Scheininjektion oder 0,3mg, 1mg bzw. 3mg Pegaptanib mittels intravitrealer Injektion über einen Zeitraum von 48 Wochen. Eine PDT mit Verteporfin bei Patienten mit vorwiegend klassischen Läsionen war erlaubt und lag im Ermessen des behandelnden Arztes.

Nach einem Jahr zeigte sich in beiden Studien für Pegaptanib 0,3mg ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil hinsichtlich des primären Wirksamkeitsendpunktes. Der Prozentsatz von Patienten mit einem Verlust der Sehschärfe von weniger als 15 Buchstaben auf der ETDRS-Tafel betrug für Pegaptanib 0,3mg 70% im Vergleich zu 55% im Fall der Scheininjektionen (p=0,0001; Studie VISION 1: Pegaptanib 0,3mg 73% vs. Scheininjektionen 59%, p=0,0105; Studie VISION 2: Pegaptanib 0,3mg 67% vs. Scheininjektionen 52%, p=0,0031; s. Abbildung 3-3).

Die mittleren Veränderungen in der Sehschärfe im zeitlichen Verlauf der Studie sind in der nachfolgenden Tabelle 3-4 und Abbildung 3-3 dargestellt.

Tabelle 3-4: Mittlere Veränderung der Sehschärfe (VA, *visual acuity*) im Zeitverlauf (ITT-Population, LOCF; VISION 1/2)

Übersicht der mittleren Veränderung der Sehschärfe (VA) zwischen Ausgangswert und Woche 6, 12, 54 und 102 (LOCF)						
EOP 1003				EOP 1004		
1, Jahr / 2. Jahr	0,3mg / 0,3mg	0,3mg / keine Therapie	Scheininj. / Scheininj. oder keine Therapie	0,3mg / 0,3mg	0,3mg / keine Therapie	Scheininj. / Scheininj. oder keine Therapie
N	67	66	54	66	66	53
in Woche 6	-1,9	-0,0	-4,4	-1,9	-2,0	-3,4
in Woche 12	-4,3	-2,0	-4,8	-2,8	-2,2	-4,7
in Woche 54	-9,6	-4,3	-11,7	-8,0	-7,6	-15,6
in Woche 102	-10,8	-9,7	-13,1	-8,0	-12,7	-21,1

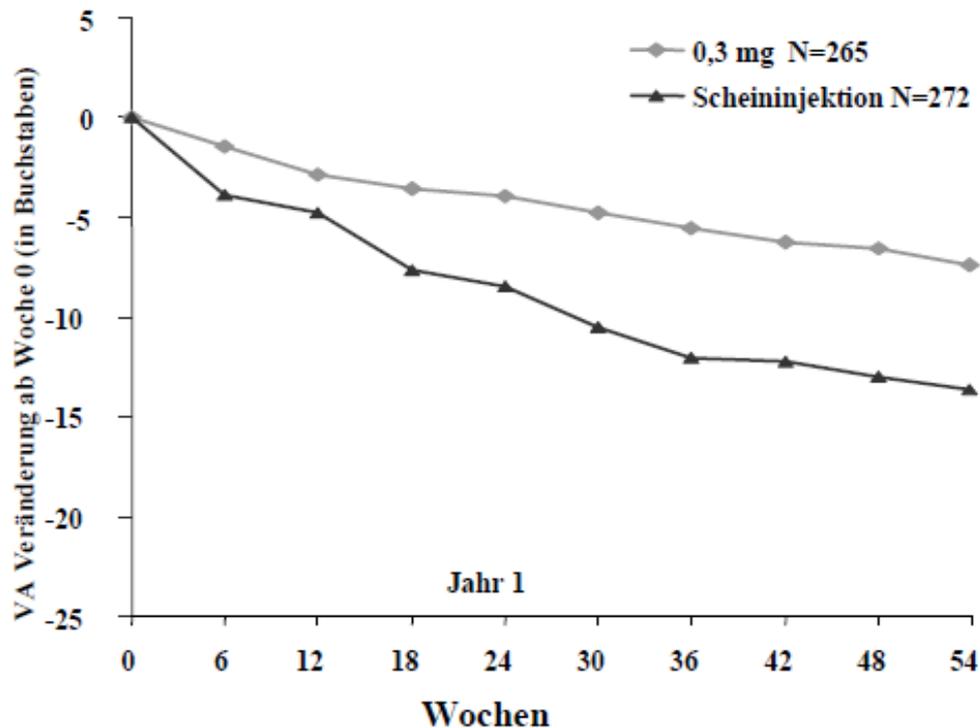


Abbildung 3-3: Mittlere Veränderung der Sehschärfe (VA, *visual acuity*) im Zeitverlauf, Jahr 1 bis 54 Wochen (ITT-Population, LOCF; VISION 1/2)

In den aktuellen Behandlungsleitlinien der Fachgesellschaften wird Pegaptanib nur noch als *second line*-Therapie gesehen (5, 6). Demnach stellt die intraokulare Therapie mit Pegaptanib nur bei fehlendem Ansprechen einer Therapie mit Ranibizumab eine Alternative dar („Eine Laserkoagulation, eine photodynamische Therapie oder eine Therapie mit Pegaptanib kommen allenfalls noch in sehr seltenen Ausnahmefällen in Frage.“ (5)).

Zusammenfassung der beschriebenen Studienergebnisse

In der folgenden Tabelle 3-5 sind der Übersichtlichkeit halber die zuvor dargestellten Studienergebnisse zur Behandlung der neovaskulären AMD je nach Therapie nach den wesentlichen Studienendpunkten tabellarisch zusammengefasst.

Tabelle 3-5: Vergleich der Studienergebnisse zur Behandlung der neovaskulären AMD nach Therapie

Therapie	Parameter	Angiographischer Typ	Verum	Placebo	- Differenz	Studie	
PDT	Visusstabilisierung	Vorw. klass. CNV	67%	40%	27%	TAP	
		Min. klass. CNV	44%	45%	-1%	TAP	
			58%	37%	21%	TAP*	
			72%	53%	19%	VIM	
	Okkulte CNV	49%	45%	4%	VIP		
		54%	39%	15%	VIP**		
		Visusverbesserung	Vorw. klass. CNV und min. klass. CNV	6%	2%	4%	TAP
			Okkulte CNV	3%	2%	1%	VIP**
Pegaptanib	Visusstabilisierung	Vorw. klass. CNV	63%	63%	0%	EOP1003	
			73%	53%	20%	EOP1004	
			68%	56%	12%	VISION	
		Min. klass. CNV	75%	59%	16%	EOP1003	
			77%	50%	27%	EOP1004	
			76%	54%	22%	VISION	
	Okkulte CNV	77%	59%	18%	EOP1003		
		55%	56%	-1%	EOP1004		
		65%	56%	9%	VISION		
		Alle CNV-Subtypen	70%	55%	15%	VISION	
		Visusverbesserung	Keine Angabe	4%	3%	1%	EOP1003
			8%	1%	7%	EOP1004	
Alle CNV-Subtypen	6%		2%	4%	VISION		
Ranibizumab	Visusstabilisierung	Vorw. klass. CNV	94%	64% PDT	30%	ANCHOR	
		Min. klass. CNV und okkulte CNV	95%	62%	33%	MARINA	
	Visusverbesserung	Vorw. klass. CNV	36%	6% PDT	30%	ANCHOR	
		Ranibizumab 0,3 mg	Min. klass. CNV und okkulte CNV	25%	5%	20%	MARINA
	Visusverbesserung	Vorw. klass. CNV	40%	6% PDT	34%	ANCHOR	
		Ranibizumab 0,5 mg	Min. klass. CNV und okkulte CNV	34%	5%	29%	MARINA

Def. Visusstabilisierung: % der Augen mit Stabilisierung und Visusverlust <3 ETDRS-Linien nach 12 Monaten

Def. Visusverbesserung: % der Augen mit Visusverbesserung ≥ 3 ETDRS-Linien nach 12 Monaten

*Subgruppenanalyse CNV-Größe <4 disk areas, **Subgruppenanalyse CNV-Größe <4 disc areas oder Sehschärfe <65 Buchstaben

Zusammenfassende Betrachtungen für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Im Anwendungsgebiet stehen derzeit drei zugelassene Arzneimittel (Pegaptanib, Ranibizumab, Verteporfin) und eine nicht-medikamentöse Behandlung (Laser) zur Verfügung. Darüber hinaus wird der Wirkstoff Bevacizumab in bestimmten Fällen von der gesetzlichen Krankenversicherung bei Einsatz im Anwendungsgebiet erstattet, er ist in der Indikation „Erwachsene mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration“ aber nicht zugelassen. Somit erfüllen lediglich die Arzneimittel Pegaptanib, Ranibizumab und Verteporfin das Kriterium, im Anwendungsgebiet zugelassen zu sein (Kriterium 1) bzw. die nicht-medikamentöse Behandlung mit Laser das Kriterium, im Rahmen der GKV erbringbar zu sein (Kriterium 2).

Bisher ist für keines der zugelassenen Behandlungsverfahren ein ausreichender patienten-relevanter Nutzen durch den G-BA festgestellt (Kriterium 3).

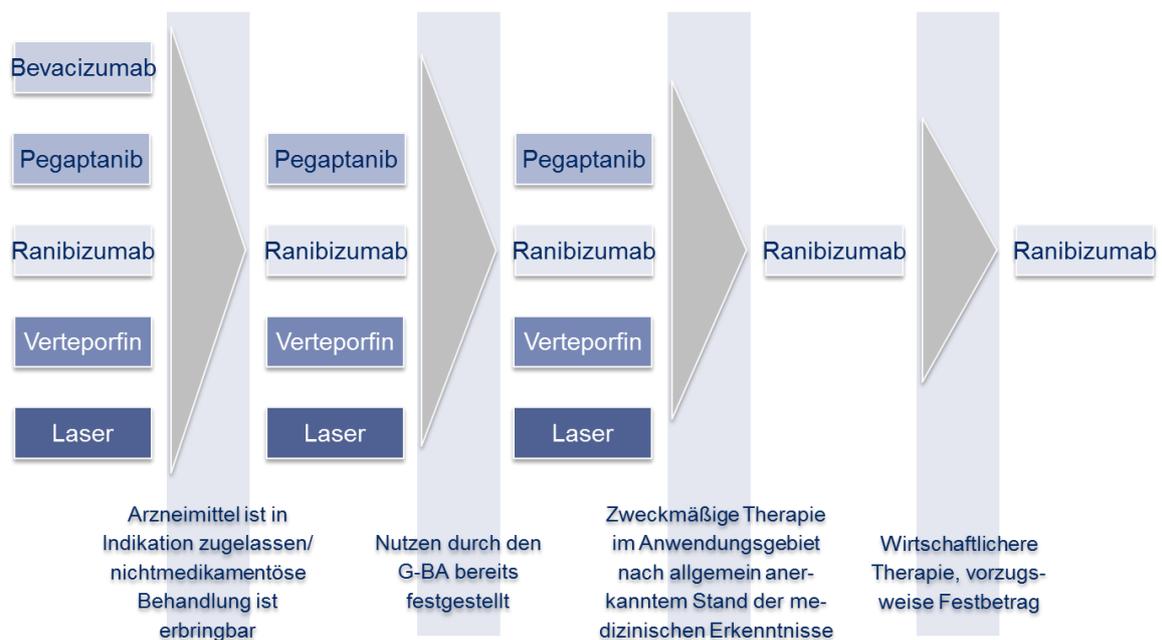


Abbildung 3-4: Anwendung der Kriterien zur Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß Kapitel 5 § 6 Abs. 3 VerfO G-BA

Eine Laserkoagulation, eine photodynamische Therapie oder eine Therapie mit Pegaptanib kommen entsprechend der aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften (5) allenfalls noch in sehr seltenen Ausnahmefällen in Frage. Aus diesem Grund kann keine dieser Alternativen im Anwendungsgebiet als „nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse ... zweckmäßig“ angesehen werden (Kriterium 4).

Zusammenfassend verbleibt entsprechend den vorangegangenen Beschreibungen zu den verschiedenen medikamentösen Therapieoptionen zur Behandlung der neovaskulären AMD nach dem in Abbildung 3-4 dargestellten Ausschlussprinzip nur Ranibizumab als mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie, die den Anforderungen der Verfahrensordnung (Kapitel 5 § 6 Abs. 3 VerfO G-BA) genügt (Kriterium 5).

Ranibizumab verfügt über eine Zulassung für das Anwendungsgebiet und ist nach dem allgemein anerkannten Stand der zuvor beschriebenen medizinischen Erkenntnisse die zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet.

Dieser Meinung folgte auch der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Im Beratungsgespräch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, das am 15.02.2012 stattfand, stellte der G-BA fest, dass „als zweckmäßige Vergleichstherapie für Aflibercept zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersbedingten Makuladegeneration Ranibizumab bestimmt wurde“ und zwar „zum derzeitigen Erkenntnisstand für die gesamte Patientenpopulation“ (1).

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 relevant.

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 Informationsbeschaffung und Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen basierte auf einer systematischen Literaturrecherche in der *Cochrane Library*, deren Ergebnisse in dem Evidenzbericht mit dem Titel „Therapie der Altersabhängigen Makuladegeneration – Evidenzbericht“ zusammengestellt sind (21).

Zusätzlich erfolgte ein BAYER-interner systematischer Review zur Identifikation von Quellen, die in dem klinischen Literaturreport „*A Systematic Review of Selected Clinical Outcomes in Wet Age-Related Macular Degeneration*“ zusammengefasst sind (22).

Außerdem erfolgte eine strukturierte Suche nach den Therapieleitlinien einerseits in den bekannten Leitlinien-Datenbanken, d. h. guideline.gov, NICE und AWMF, und andererseits durch direkte Suche auf den Seiten der ophthalmologischen Gesellschaften weltweit. Für die Suche wurde die Liste der weltweiten ophthalmologischen Gesellschaften des „Internationalen Council of Ophthalmology“ benutzt.

Ergebnis der Suche waren die Leitlinien von American Academy of Ophthalmology Retina Panel, The Royal College of Ophthalmologists, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte und Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, International Council of Ophthalmology.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2011-B-039. Aflibercept zur Behandlung der feuchten altersbedingten Makuladegeneration., (2012).
2. Novartis Pharma GmbH. Visudyne® Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC), Stand der Information 06/2010. 2010.
3. Pfizer Pharma GmbH. Macugen 0,3 mg Injektionslösung Fachinformation, Stand der Information 08/2012. 2012.
4. Lucentis 10 mg/ml Injektionslösung Fachinformation, Stand der Information 07/2012, (2012).
5. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft [DOG], Retinologische Gesellschaft, Deutschlands BdA. Stellungnahme - Die Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Therapeutische Strategien. Stellungnahme. 2012 Febr 2012. Report No.
6. Retinologische Gesellschaft, Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Berufsverband der Augenärzte. Neue Aspekte in der Therapie der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration - Aktuelle Stellungnahme der Retinologischen Gesellschaft, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands e. V. Klin Monatsbl Augenheilkd. 2009;226(05):388,95.
7. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med. 2006;355(14):1432-44. Epub 2006/10/06.
8. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. Ophthalmology. 2009;116(1):57-65 e5. Epub 2009/01/07.
9. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET, Feinsod M, Guyer DR. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med. 2004;351(27):2805-16. Epub 2006/12/14.
10. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (VISION) Clinical Trial Group. Year 2 Efficacy Results of 2 Randomized Controlled Clinical Trials of Pegaptanib for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmology. 2006;113(9):1508.e1-.e25.
11. Singerman LJ, Masonson H, Patel M, Adamis AP, Buggage R, Cunningham E, et al. Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: third-year safety results of the VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularisation (VISION) trial. Br J Ophthalmol. 2008;92(12):1606-11. Epub 2008/07/14.
12. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med. 2006;355(14):1419-31. Epub 2006/10/06.
13. Rosenfeld PJ, Rich RM, Lalwani GA. Ranibizumab: Phase III clinical trial results. Ophthalmol Clin North Am. 2006;19(3):361-72. Epub 2006/08/29.
14. Virgili G, Novielli N, Menchini F, Murro V, Giacomelli G. Pharmacological treatments for neovascular age-related macular degeneration: can mixed treatment

- comparison meta-analysis be useful? *Curr Drug Targets*. 2011;12(2):212-20. Epub 2010/10/06.
15. Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen. Photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin bei altersabhängiger feuchter Makuladegeneration mit subfoveolären klassischen chorioidalen Neovaskularisationen. 2001 [06.12.2011]; Available from: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-249/HTA-Photodynamische_Therapie_.pdf.
 16. Gelfand YA, Linn S, Miller B. The application of the macular photocoagulation study eligibility criteria for laser treatment in age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1997;28(10):823-7. Epub 1997/10/23.
 17. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft [DOG], Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte. Aktuelle Stellungnahme - Neue Aspekte in der Therapie der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. 2009 Contract No.: 12.12.2011.
 18. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft [DOG], Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte. Aktuelle Ergänzungsstellungnahme - Neue Aspekte in der Therapie der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. Neue Aspekte in der Therapie der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Kriterien der Wiederbehandlung bei der Anti-VEGF Therapie. 2010 Contract No.: 28.11.2011.
 19. Novartis Pharma GmbH. Lucentis Fachinformation, Stand der Information 09/2011. 2011.
 20. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (VISION) Clinical Trial Group. Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: two-year safety results of the two prospective, multicenter, controlled clinical trials. *Ophthalmology*. 2006;113(6):992-1001 e6. Epub 2006/12/14.
 21. Schmucker C, Antes G, Lelgemann M, Schmacke N, Ehlken C, Agostini H-J, et al. Therapie der Altersabhängigen Makuladegeneration - Evidenzbericht. 2009 Contract No.: 30.11.2011.
 22. Croft E, Samuel M, Police R. A systematic review of selected clinical outcomes in wet age-related macular degeneration: RTI Health Solutions; 2011.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Üblicherweise erfolgt in Nutzendossiers die Darstellung von Studien in Modul 4 und die Darstellung der Versorgungsrealität an dieser Stelle in Modul 3. Allerdings lassen sich in dem hier vorliegenden Fall in Modul 4 zwar für das zu bewertende Arzneimittel die vorliegenden Studien ausführlich und anforderungsgerecht vorstellen, für die zweckmäßige Vergleichstherapie in ihrer zugelassenen Anwendung liegt allerdings als best verfügbare Evidenz nur ein Dokument der Zulassungsbehörden mit einem Umfang von 14 Seiten vor. Entsprechend der Anforderung des G-BA, die best verfügbare Evidenz zu verwenden, wird in Modul 4 nachvollziehbar dargestellt, dass Aflibercept einen Patienten-relevanten Zusatznutzen sowohl hinsichtlich eines Wirksamkeitsvorteils als auch einer Schadenreduktion bietet. Dieser Zusatznutzen ist, wie in Modul 4 beschrieben, „nicht quantifizierbar“.

Wenn allerdings nicht nur ein offensichtliches Dilemma zwischen Zulassungssituation und Studienlage der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht, sondern auch eine Patientenorganisation ein Projekt „Therapieoptimierung bei der feuchten AMD“ durchführt und darin als Ziel definiert, dass die Rahmenbedingungen für die Therapie durch u. a. „eindeutige Diagnose und Therapieaufklärung (chronische Erkrankung, lebenslange Behandlung)“ und „einheitliches, transparentes und evidenzbasiertes Therapieschema“ (1) verbessert werden sollen, dann sieht BAYER es als relevant an, im Folgenden die für eine objektive Bewertung der Versorgungssituation notwendigen Hintergrundinformationen zu geben.

Im Folgenden wird aufgezeigt, dass die Entwicklung von Ranibizumab in Studien und bei vielen Patienten zu wesentlich verbesserten Behandlungsergebnissen führen konnte. Versorgungsstudien zeigen allerdings, dass die Ergebnisse unter Realbedingungen deutlich hinter denen der klinischen Studien zurückbleiben – und damit in der Versorgungsrealität der Nutzen von Ranibizumab deutlich geringer ausfällt als in Studien erreicht. Für die Anwendung von Ranibizumab gibt es – trotz vieler rational begründeter und wissenschaftlich fundierter Ansätze einer Optimierung des Behandlungsschemas – auch 5 Jahre nach Markteinführung keine einheitlichen Standards. Der Versuch, durch ein bedarfsorientiertes reaktives Schema die Anzahl der Injektionen zu reduzieren, wird dem chronischen und unheilbaren Charakter der AMD nicht gerecht und führt häufig durch Behandlungsverzögerungen zu unwiederbringlichen Schäden der Netzhaut (2). Wie es dazu kam, lässt sich nur durch einen Blick auch in die Historie der wesentlichen Ranibizumab-Studien verstehen.

In Deutschland besteht ein Bedarf an neuen AMD-Therapien mit weniger häufigen Anwendungen und Kontrollen. Aflibercept hat in seinen Zulassungsstudien nachgewiesen, dass die höchsten, mit monatlichen Ranibizumab-Injektionen erreichbaren Visusgewinne und -stabilisierungen auch mit 2-monatigem Injektionsabstand und ohne zusätzliche monatliche Kontrollen im ersten Jahr zu erreichen sind. Das ist in Modul 4 beschrieben. Dass die Umsetzung des Schemas auch einfach und nachvollziehbar ist, und dass durch planbare und einheitliche Behandlungstermine Ärzte, Patienten und ihre Angehörigen entlastet und Ressourcenvorteile geschaffen werden, lässt sich durch ein Verstehen der aktuellen Behandlungssituation besser und leichter nachvollziehen. Ein wesentlicher Vorteil ist auch, dass das eindeutige und mit höchster Evidenz belegte Behandlungsschema von Aflibercept die bisher weit verbreiteten Verzögerungen in den Erstattungsentscheidungen verhindern kann.

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung, zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. 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). Beschreiben Sie auch Ursachen und den natürlichen Verlauf der Erkrankung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Überblick über die Erkrankung

Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) ist eine chronische, persistierende, progrediente und unheilbare Augenerkrankung, die in ihrem Endstadium zur Erblindung im Sinne des Gesetzes führen kann.¹ Bei der AMD ist die Makula – der „gelbe Fleck“ in der Netzhaut und das Zentrum des schärfsten Sehens – von degenerativen Prozessen betroffen. Die neovaskuläre (feuchte) AMD ist durch die Bildung abnormaler undichter Blutgefäße gekennzeichnet, die aus der Aderhaut (Chorioidea) in die Netzhaut (Retina) einwachsen und dort durch Flüssigkeitsansammlungen zu Schwellungen in der Netzhaut führen, die wiederum zu verzerrtem Sehen und blinden Flecken führen können (3). Die AMD gilt als die häufigste Ursache für eine Erblindung in der industrialisierten Welt und stellt insbesondere bei älteren Menschen einen der Hauptgründe für den Verlust der zentralen Sehkraft dar (4-6).

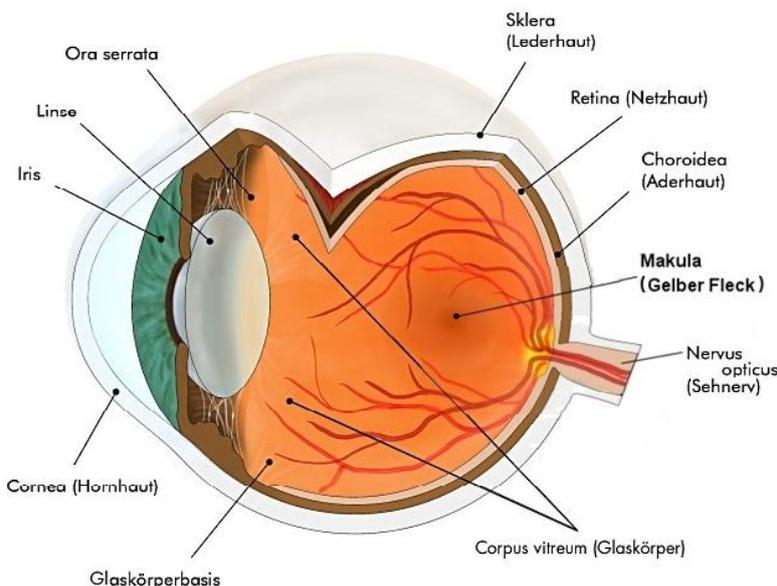


Abbildung 3-5: Der schematische Aufbau des Auges

¹ Eine Erblindung im Sinne des Gesetzes liegt vor, wenn die verbleibende Sehschärfe weniger als 2% beträgt (Gesetz über die Hilfen für Blinde und Gehörlose, GHBG). (siehe z. B. <http://cms.augeninfo.de/nc/hauptmenu/presse/statistiken/statistik-blindheit.html>) Wenn im weiteren Verlauf von „Erblindung“ die Rede ist, dann ist immer eine Erblindung im Sinne des Gesetzes gemeint.

Ursachen und Verlauf der Erkrankung

Die Makula ist zwar nur stecknadelkopfgroß, besteht aber aus etwa 8 Millionen Zellen, die für das Farbsehen und insbesondere für das fokussierte Sehen verantwortlich sind (7). Die AMD ist eine Erkrankung der Photorezeptoren und des retinalen Pigmentepithels (RPE). Das RPE bildet die äußere Blut-Retina-Schranke und spielt eine wichtige Rolle bei der Nährstoffversorgung der Photorezeptoren. Zudem nimmt das RPE am Sehzyklus teil, indem es die äußeren Segmente der Photorezeptoren aufnimmt und wiederaufbereitet. Im alternden Auge verändert sich die Zusammensetzung der Bruch'schen Membran (Grenzmembran zwischen Chorioidea und RPE) und die Funktionsfähigkeit des RPE nimmt ab. Dieser Prozess ist in einer genetischen Prädisposition, in einem durch Licht induziertem oxidativem Stress des RPE und Entzündungen begründet. Als Konsequenz der verminderten Funktionsfähigkeit des RPE kommt es zu einer Ansammlung von Ablagerungen im Bereich zwischen RPE und der Bruch'schen Membran. Diese sichtbaren Ablagerungen werden als Drusen bezeichnet und stellen aus klinischer Sicht den Beginn einer AMD, die zunächst als atrophisch („trocken“) bezeichnet wird, dar. Drusen enthalten Lipofuscin, zusammen mit dem Photophor A2E und anderen toxischen metabolischen Abfallprodukten. Dieser Prozess trägt über die Zeit zur weiteren Beeinträchtigung der Funktionsfähigkeit des RPE bei und begünstigt die Bildung zusätzlicher Ablagerungen von Metaboliten (8).

Die chorioidale Neovaskularisation (CNV) beschreibt das Wachstum neuer, krankhafter Gefäße aus der Aderhaut, deren unreifer Gefäßaufbau zu Leckagen und Blutungen neigt, wodurch es zur Narbenbildung kommen kann. Bei Ausbildung dieser Symptome spricht man von einer neovaskulären (feuchten) AMD. Vor der Entwicklung einer solchen CNV werden im Makulabereich meist die eben beschriebenen weichen Drusen beobachtet. Bei einer AMD bestimmen Größe, Anzahl und Konfluenz der Drusen, fokale Hyperpigmentierung sowie ein Bluthochdruck die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer CNV.

Seit Längerem geht man davon aus, dass die AMD aus einem komplexen Zusammenspiel von externen Umwelteinflüssen und genetischen Faktoren entsteht. Das Alter ist der Hauptrisikofaktor, außerdem gelten die positive Familienanamnese sowie das Rauchen als bestätigte Risikofaktoren für die AMD. Neuere Untersuchungen haben gezeigt, dass die Erkrankung sogar zu mehr als zwei Dritteln auf genetische Ursachen zurückzuführen ist (9-11).

Für die genaue Entwicklung der AMD werden viele pathophysiologische Mechanismen diskutiert. Unter den wichtigsten ist – auch für die Entstehung der CNV – das Zusammenspiel pro- und antiangiogener Faktoren (insbesondere des *Vascular Endothelial Growth Factor*, VEGF) zu nennen. Pro- und antiangiogene Faktoren sind solche, die die Entstehung neuer Blutgefäße entweder begünstigen oder hemmen. Zusätzlich zu VEGF wird dem verwandten angiogenen Protein PlGF (Plazenta-Wachstumsfaktor) eine Rolle bei der CNV zugeschrieben (12, 13). Weitere Informationen zu VEGF und PlGF finden sich in Abschnitt 2.1.2.

Es lassen sich die folgenden drei Mechanismen zur Pathogenese von CNV-Membranen zusammenfassen:

- Durch die Bildung von Drusen kommt es zu Lipid-Ablagerungen in der Bruch`schen Membran. Die Membran wird mit zunehmendem Alter dicker. Der Diffusionswiderstand steigt, wodurch der metabolische Austausch zwischen RPE und Chorioidea vermindert wird. Dabei wird auch der Transport von im RPE gebildeten Wachstumsfaktoren (z. B. VEGF, PlGF) beeinflusst.
- Die makuläre Blutversorgung ist bei AMD-Patienten überdurchschnittlich reduziert, was zu kompensatorischen Mechanismen bis hin zur Ausbildung von Neovaskularisationen führen kann. Es sind mehrere Hypoxie-induzierbare Gene bekannt, wobei hier die Bildung von VEGF hervorzuheben ist.
- Die Makula ist aufgrund der hohen Sauerstoffversorgung und der Strahlenexposition oxidativem Stress ausgesetzt. Dieser kann nicht nur zur Ansammlung von Lipofuscin in RPE-Zellen führen, sondern auch pro-angiogene Wirkungen bedingen, wie eine vermehrte VEGF-Expression in RPE-Zellen.

Wesentlicher pathogenetischer Faktor für die Entstehung einer CNV ist letztlich die Verschiebung eines Gleichgewichts in Richtung pro-angiogener Stimuli (d. h. das Wachstum von Blutgefäßen wird gefördert) innerhalb des Retina-RPE-Chorioidea-Komplexes. Kommt als weiterer Faktor eine Schädigung der Bruch`schen Membran hinzu, so kann eine subretinale CNV entstehen. Weitere Wachstumsfaktoren wie z. B. der Plazentawachstumsfaktor (PlGF), die Integrität der Extrazellulärmatrix sowie eine subklinische Entzündung mit Leukozyten-Rekrutierung scheinen eine Rolle bei der CNV-Pathogenese zu spielen, wobei VEGF eine Schlüsselrolle zukommt (14).

Diagnostik der Erkrankung

Zur Diagnose und Verlaufskontrollen einer AMD werden unterschiedliche diagnostische Verfahren und Tests eingesetzt (15-18), von denen nachfolgend einige wichtige Methoden beschrieben werden.

Ophthalmoskopische Untersuchung: Der erste diagnostische Schritt nach der Visusprüfung (bestkorrigiert bei spielender Pupille unter standardisierten Bedingungen) besteht in der ophthalmoskopischen Untersuchung inklusive einer stereoskopischen Untersuchung der Netzhaut in Mydriasis. Für eine gezielte Diagnose sind weitere Untersuchungen notwendig.

Fluoreszein-Angiographie (FA): Im Rahmen einer FA wird Natrium-Fluoreszein in die venöse Zirkulation injiziert, meist durch die Ellenbeugenvene. Natrium-Fluoreszein wird durch blaues Licht (Wellenlänge 465-490nm) angeregt und fluoresziert als grün-gelbes Licht (Wellenlänge 520-530nm). Fundusphotographien mit den entsprechenden Filtern zeigen das Gefäßsystem der Netzhaut und dessen etwaige Anomalien.

Eine FA kann zudem für die anfängliche Charakterisierung einer neovaskulären AMD verwendet werden, da es dadurch möglich ist, deren Muster (klassisch oder okkult), Begrenzungen (gut oder schlecht definiert), Zusammensetzung (z. B. vorwiegend klassisch, minimal-klassisch, okkult ohne klassische Anteile) und die Lokalisierung der CNV (extrafoveal, juxtafoveal oder subfoveal) relativ zum Zentrum der Fovea zu ermitteln.

Zusätzlich zur initialen Diagnosestellung kann das FA eingesetzt werden, um den Erfolg der Therapie zu überwachen. Schlägt die Therapie an, nimmt die Leckage im FA ab und geht letztendlich vollständig zurück.

Optische Kohärenztomographie (engl. *optical coherence tomography*, OCT): Die OCT ist ein nicht-invasives bildgebendes Verfahren, das in den letzten Jahren immer häufiger zur Unterstützung der Diagnosestellung und Überwachung des Krankheitsverlaufes verschiedener, die Makula betreffender Netzhauterkrankungen eingesetzt wird. Das Messprinzip der OCT basiert auf der unterschiedlichen Reflexion von Lichtstrahlen, die eine zweidimensionale Querschnittsdarstellung der Netzhaut ermöglicht. Bei der neovaskulären AMD kann die OCT zur Identifikation von intraretinaler, subretinaler oder sub-RPE-Flüssigkeit und anderen morphologischen Veränderungen herangezogen werden. Zur Unterstützung der Diagnosestellung und insbesondere zur Überwachung des Ansprechens auf die Therapie ist die OCT eine sinnvolle Ergänzung zur invasiven FA, die somit seltener erstellt werden muss. Zur endgültigen Diagnose und Stadieneinteilung der AMD werden für gewöhnlich beide Verfahren gemeinsam eingesetzt. Mit der Einführung der Spectral-Domain-Geräte (SD-OCT) hat sich die Qualität der Bilder nochmals erheblich verbessert: Was die Erkennung von Ödemen durch Leckage chorioidaler Neovaskularisationen betrifft, hat sich so nicht nur die Sensitivität der Geräte im Vergleich zur Fluoreszenzangiographie entscheidend verbessert. Gegenüber der vorhergehenden OCT-Generation (TD - Time Domain-OCT) hat sich insbesondere die Reproduzierbarkeit und Differenzierung einzelner Netzhautschichten entscheidend verbessert. Die Methodik liefert mit der hohen Auflösung daher zusätzliche Informationen, die mit der herkömmlichen Diagnostik nicht erfasst werden konnten (19).

Visusmessung: Bei der Messung des Visus (Maß für die Sehkraft des Auges) wird anhand von genormten Sehprobentafeln die Sehfähigkeit des Patienten getestet. Die Tafeln sind mit Buchstaben versehen, die pro Zeile immer kleiner werden und entsprechend schwerer erkennbar sind. Der Verlust der Sehfähigkeit kann also im Maß von „verlorenen Zeilen“ bzw. „verlorenen Buchstaben“ angegeben werden (eine Zeile entspricht dabei 5 Buchstaben).

In Deutschland empfehlen die Fachgesellschaften (Retinologischen Gesellschaft, Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft und das Berufsverband der Augenärzte) folgende Untersuchungen zur Diagnose und initialen Indikationsstellung zur Therapie bei neovaskulärer AMD (15-17):

Bei Erstdiagnose:

- Funduskopie binokular in Mydriasis Fluoreszein-Angiographie,
- Fluoreszein-Angiographie,
- Spectral-Domain-OCT-Untersuchung der gesamten Makularegion,
- Bestkorrigierter Visus.

Bei Verlaufskontrollen:

- Funduskopie binokular in Mydriasis,
- Spectral-Domain-OCT-Untersuchung der gesamten Makularegion,
- Bestkorrigierter Visus,
- Fluoreszein-Angiographie, falls Krankheitsprogression nicht durch funduskopische oder OCT-Veränderungen zu erklären ist.

Klassifizierung und Symptome der AMD

Die AMD kann sich in unterschiedlichen Formen am hinteren Augenpol manifestieren. Allgemein lässt sich die AMD primär einteilen in ein Frühstadium, das durch die Bildung von Drusen und/oder irreguläre fokale Hyper- oder Hypopigmentierungen gekennzeichnet ist, und ein Spätstadium, in dem es zu chorioidalen Neovaskularisationen (CNV), Pigmentepithelabhebungen (PEA), RPE-Rissen oder einer geographischen Atrophie kommen kann (Tabelle 3-6). Die im klinischen Sprachgebrauch übliche Unterteilung in eine „trockene“ (atrophische) und „feuchte“ (exsudative, neovaskuläre) AMD gibt zwei grobe Kategorien vor und kann anhand von Symptomen näher charakterisiert werden (s. Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Manifestation unterschiedlicher AMD-Formen

	Frühformen der AMD	Spätformen der AMD
„Trockene“ Formen der AMD	<ul style="list-style-type: none"> • Drusen • Veränderungen des retinalen Pigmentepithels 	<ul style="list-style-type: none"> • Geographische oder areoläre Atrophie
„Feuchte“ Formen der AMD		<ul style="list-style-type: none"> • Chorioidale Neovaskularisation (CNV) • Pigmentepithelabhebung (PED) • Retinale angiomatöse Proliferation (RAP) • Polypoidale chorioidale Vaskulopathie (PCV) • Disziforme Narbe (Endstadium)

Das frühe Stadium ist immer „trocken“ und geht meist mit einer relativ guten Sehschärfe einher. Das späte Stadium kann durch „trockene“ und „feuchte“ Veränderungen charakterisiert sein und geht normalerweise mit einem schwerwiegenden Verlust der Sehschärfe einher (18).

Das Spätstadium der atrophischen (trockenen) AMD, auch als geographische Atrophie bezeichnet, ist charakterisiert durch die Atrophie sowohl des RPEs als auch der Photorezeptoren und der Choriokapillaris (d. h. dem Netzwerk kleiner Blutgefäße zwischen den großen Aderhautgefäßen und der Bruch'schen Membran). Die Frühveränderungen im Rahmen der AMD, wie Unregelmäßigkeiten des retinalen Pigmentepithels mit Verklumpungen und/oder Defekten, sowie Drusen, Anhäufungen nicht-degradierbarer Abbauprodukte des RPE-Stoffwechsels, können begleitend zu den Spätveränderungen vorhanden sein.

Die Hauptsymptome einer neovaskulären (feuchten) AMD sind

- Verlust an Sehkraft,
- Verzerrtsehen (Metamorphopsien) und
- Gesichtsfeldausfälle.

Die neovaskulären Veränderungen im Rahmen der feuchten Form der AMD, die diese Symptome auslösen, bestehen aus neugebildeten fibrovaskulären Netzwerken, welche aus der Choriokapillaris (chorioidale Neovaskularisationen, CNV) oder seltener aus retinalen Kapillaren (retinale angiomatöse Proliferation, RAP) entspringen. Aufgrund der erhöhten Permeabilität dieser neugebildeten, unreifen Gefäße kommt es zur Leckage mit Ausbildung von Ödemen und/oder Blutungen, welche auf ein aktives und progredientes Geschehen hindeuten. Sowohl Ödeme als auch Blutungen können je nach Lage der CNV intra- oder subretinal oder auch subpigmentepithelial liegen.

Bei der CNV unterscheidet man klassische und okkulte Formen sowie deren Mischtypen. Die Einteilung erfolgt abhängig von der Lage der CNV ober- oder unterhalb des RPEs und ihres damit einhergehenden Darstellungsmusters in der Fluoreszein-Angiographie – eine rein klinische Unterscheidung ist hierbei nicht möglich (s. Tabelle 3-7; (20, 21)). Die vorwiegend klassische CNV macht etwa 20%, die minimal-klassische CNV etwa 7% und die okkulte CNV etwa 70% aller CNVs aus. Die klassischen CNVs wachsen zumeist schneller als okkulte und führen daher zu einer schnelleren Sehschärfeverschlechterung. Die okkulte CNV wächst vorwiegend unterhalb des RPEs und kann daher im Verlauf öfter zu einer Pigmentepithelabhebung (PED) führen als die klassische CNV. Die PED zeigt sich klinisch als scharf begrenzte rundliche, domförmige Prominenz im Makulabereich (22). Die polypoidale chorioidale Vaskulopathie (PCV) stellt eine seltene Variante der neovaskulären AMD dar. In der Diskussion ist noch, ob die PCV eine eigene Entität oder ein assoziiertes Merkmal darstellt. Die PCV wird häufiger bei dunkler pigmentierten Menschen und Asiaten beobachtet und kann auch in jüngerem Alter auftreten. Es handelt sich um Ektasien der inneren chorioidalen Gefäße, welche insbesondere peripapillär, jedoch auch makulär oder entlang der Gefäßarkaden zu beobachten sind (23, 24).

Das Endstadium bildet die disziforme Narbe (Junius-Kuhnt-Makulopathie): die Exsudationen, Blutungen, Gefäßproliferationen, Hyperplasien der RPE-Zellen und Invasion von Entzündungszellen und Fibroblasten führen zur Bildung von Narbengewebe und zur Atrophie der umliegenden Gewebeschichten. Eine solche Narbe kann fibrotisch-trocken sein und relativ klein und begrenzt, sie kann aber auch durch fortwährende Exsudation bis zu den Gefäßbögen oder sogar darüber hinaus reichen und eine begleitende seröse Netzhautablösung in den Randbereichen bewirken (14).

Ferner wird die Lage der CNV im Verhältnis zum fovealen Zentrum beurteilt, d. h. ob die CNV bis unter das foveale Zentrum (subfoveal) reicht oder weniger bzw. mehr als 200µm vom fovealen Zentrum entfernt liegt (juxta- bzw. extrafoveal).

Tabelle 3-7: Diagnostische Einteilung unterschiedlicher CNV-Typen

	Fluoreszein-Angiographie	Histologie
Klassische CNV	Klassischer Anteil 100%	Lage oberhalb des RPE
Überwiegend klassische CNV	Klassischer Anteil >50%	Lage oberhalb und unterhalb des RPE (gemischter Typ)
Minimal klassische CNV	Klassischer Anteil ≤50%	Lage oberhalb und unterhalb des RPE (gemischter Typ)
Okkulte CNV	Kein klassischer Anteil	Lage unterhalb des RPE

Die klinischen Zeichen einer CNV sind (7, 25, 26):

- gräuliche, weißliche oder gelbliche subretinale Veränderungen,
- sub- oder intraretinales Ödem, evtl. begleitende Pigmentepithelabhebung,
- sub- oder intraretinale Blutungen,
- harte Exsudate,
- begleitend: Drusen, Pigmentepithelunregelmäßigkeiten.

Die trockene Form, welche 90% aller AMD-Fälle ausmacht, weist eine bessere Prognose auf und ist nur für 10% der AMD-assoziierten Blindheit verantwortlich (18). Die neovaskuläre (feuchte) AMD betrifft entsprechend zwar nur 10% aller AMD-Patienten, ist aber für 90% der AMD-assoziierten Blindheit verantwortlich. Die neovaskuläre AMD stellt damit die deutlich aggressivere Form der AMD dar, die unbehandelt zu einem raschen und schwerwiegenden Verlust der Sehfähigkeit und schlussendlich zu Blindheit führt (7). Die EMA fasst dies wie folgt zusammen: „Age-related macular degeneration requires lifelong treatment.“ (27).

Derzeit gibt es keine Therapie zur Behandlung der trockenen AMD (22). Es hat sich gezeigt, dass Antioxidantien und Vitamine in bestimmten Subgruppen einen leichten prophylaktischen Effekt aufweisen, d. h. das Risiko der AMD-Progression vermindern können (28).

Natürlicher Verlauf und Behandlungsbedürftigkeit der neovaskulären AMD

Bei der neovaskulären AMD handelt es sich um eine chronische, persistierende, progrediente und unheilbare Erkrankung (29), die in regelmäßigen Abständen behandelt werden muss, um eine effektive Behandlung zur Verbesserung bzw. Stabilisierung der Sehkraft zu gewährleisten. Eine nicht oder unzureichend behandelte neovaskuläre AMD führt in der Regel zu einer Verschlechterung der Sehkraft bis zur Erblindung im Sinne des Gesetzes (30).

In einem systematischen Review zum natürlichen Verlauf der neovaskulären AMD wurden Studien aus der Zeit zwischen 1980 und 2005 ausgewertet (31). Von insgesamt 53 Studien handelte es sich bei 28 um randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit insgesamt 4.362 Patienten mit unbehandelter neovaskulärer AMD. Der systemische Review ergab, dass Patienten mit neovaskulärer AMD ohne Behandlung im Durchschnitt eine Zeile (5 Buchstaben) nach 3 Monaten, 3 Zeilen (15 Buchstaben) nach einem Jahr und 4 Zeilen (20 Buchstaben) nach 2 Jahren verloren hatten.

Diese Prognose ist ähnlich den Beobachtungen aus der MARINA-Studie (32), in welcher die Patienten mit Scheinbehandlung 2 Zeilen (10 Buchstaben) nach einem Jahr und 3 Zeilen (15 Buchstaben) nach 2 Jahren verloren hatten (s. Abbildung 3-6) sowie aus der PIER-Studie (33, 34), in welcher die Patienten mit Scheinbehandlung 3 Zeilen (15 Buchstaben) nach einem Jahr verloren hatten (s. Abbildung 3-7).

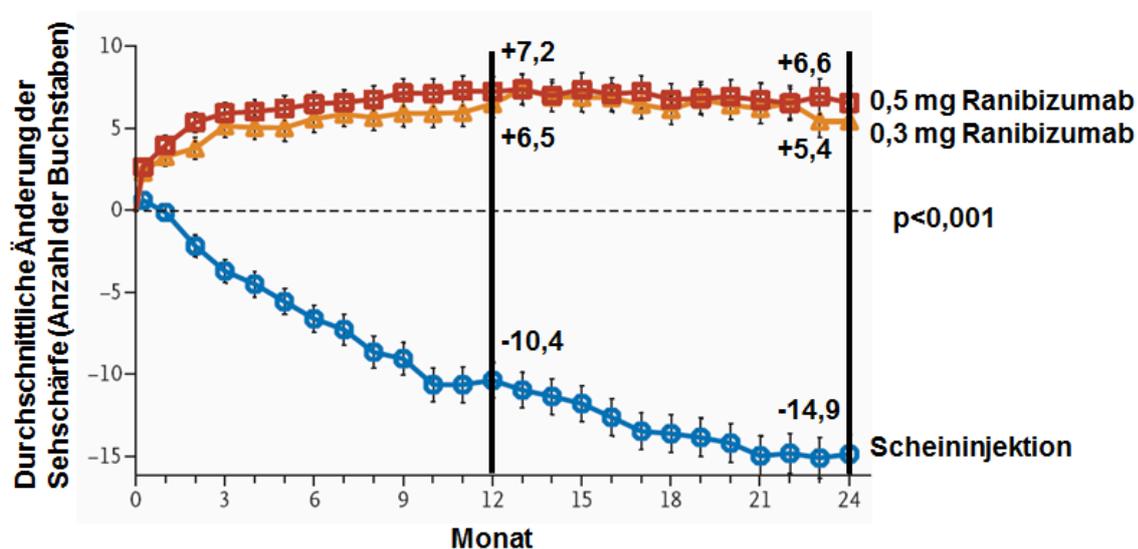


Abbildung 3-6: Mittlere Änderung der Sehschärfe im zeitlichen Verlauf bis 24 Wochen in der MARINA-Studie

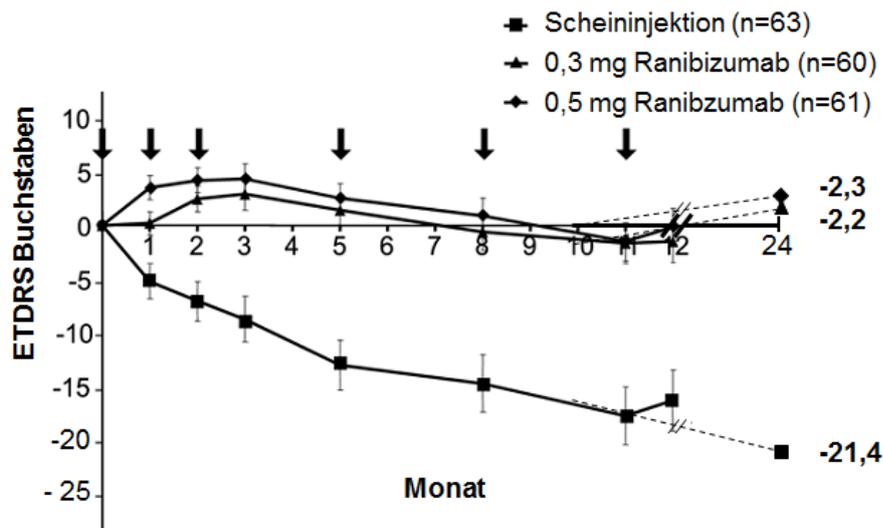


Abbildung 3-7: Mittlere Änderung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) im zeitlichen Verlauf bis 24 Wochen in der PIER-Studie

Die Betrachtung der neovaskulären AMD als chronische Erkrankung, die einer kontinuierlichen Behandlung bedarf, deckt sich auch mit den Erkenntnissen aus den Studien nicht-staatlicher Organisationen (z. B. der Angiogenesis Foundation) und derer von Patientenorganisationen (z. B. der AMD Alliance International; (30, 35)). Die EMA fasst dies wie folgt zusammen: „Age-related macular degeneration requires lifelong treatment.“ (27).

Zudem liefern aktuell publizierte Langzeitstudien mit unterschiedlichen Anti-VEGF-Präparaten den Nachweis, dass es sich bei der neovaskulären AMD um eine chronische Erkrankung handelt, die dauerhaft behandelt werden muss. Insbesondere der Verlauf nach initialer Therapie belegt den chronischen Charakter, da eine Reduzierung der Kontrollintervalle bzw. der Häufigkeit der Therapie im Durchschnitt immer zu einer funktionellen und morphologischen Verschlechterung durch die Re-Aktivierung der Erkrankung führt. Aktuelle Ergebnisse der CATT-Studie (36) deuten zudem darauf hin, dass die Umstellung auf ein reaktives (PRN-)Behandlungsregime zu einer Verschlechterung der Wirksamkeit führt, selbst nach einer intensiven Vorbehandlung mit einer proaktiven monatlichen Therapie (d. h. fixer oder konstanter Therapie) über den Zeitraum von einem Jahr hinweg (s. Abbildung 3-8).

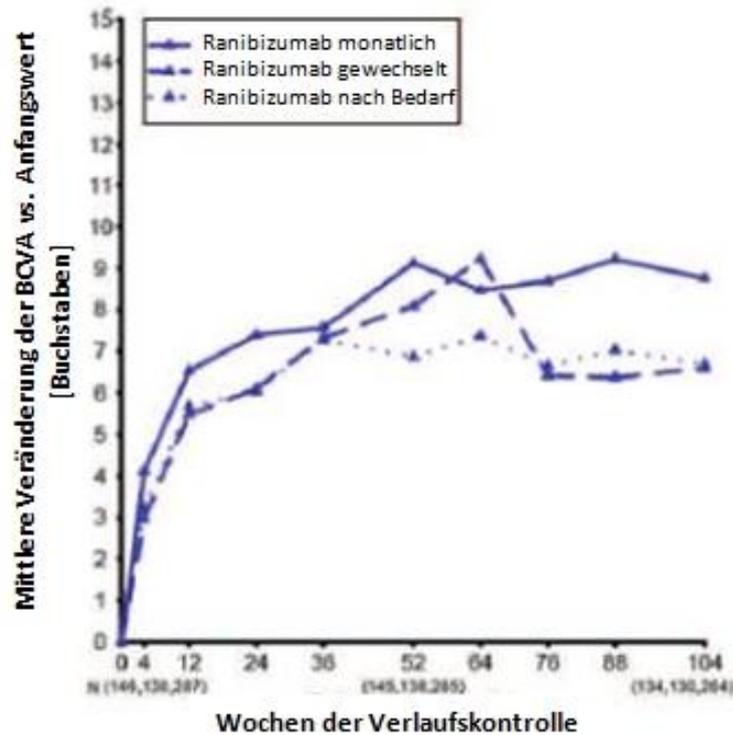


Abbildung 3-8: Unterschiede der BCVA-Buchstabenwerte in der CATT-Studie für Ranibizumab vor und nach dem Wechsel von einem definierten, monatlichen zu einem reaktiven (PRN-)Dosierungsregime

Diese Ergebnisse zeigen, dass sich die Erkrankung auch nach 1-jähriger intensiver Vorbehandlung nicht auf Grundlage eines reaktiven, unter Studienbedingungen optimal durchgeführten (PRN-) Behandlungsregimes optimal behandeln lässt, über ein fortwährendes Reaktivierungspotenzial verfügt und dadurch ständig zu einem erneuten Visusverlust führen kann. Die aggressivsten reaktiven (PRN-) Behandlungsregime, wie in den CATT- und IVAN-Studien, erreichen trotzdem ebenfalls gute Ergebnisse, wenn man bedenkt, dass die Anzahl der Injektionen reduziert werden konnte, allerdings war das nur unter der strikten Einhaltung der monatlichen Kontrollen und strengsten morphologischen Wiederbehandlungskriterien möglich.

Weitere langjährige Erfahrungswerte zur Therapie der neovaskulären AMD wurden in der HORIZON-Studie kürzlich publiziert (37). Dabei handelt es sich um die Erweiterungsstudie der Phase III-Zulassungsstudien für Ranibizumab, in der Patienten nach PRN-Dosierungsregime über einen Zeitraum von 60 Monaten behandelt und dokumentiert wurden. In der HORIZON-Studie zeigte sich, dass sich die Sehkraft der Patienten bei reaktiver Behandlung über die Zeit trotz einer intensiven 2-jährigen Vorbehandlungsphase verschlechterte (s. Abbildung 3-9). Dies deutet erneut darauf hin, dass es sich bei der AMD um eine unheilbare Erkrankung handelt, die mit derzeitiger Therapie dauerhaft behandelt werden muss. Auch nach Auffassung der europäischen Zulassungsbehörde EMA bedarf eine chronische Erkrankung wie die AMD einer lebenslangen Behandlung (38).

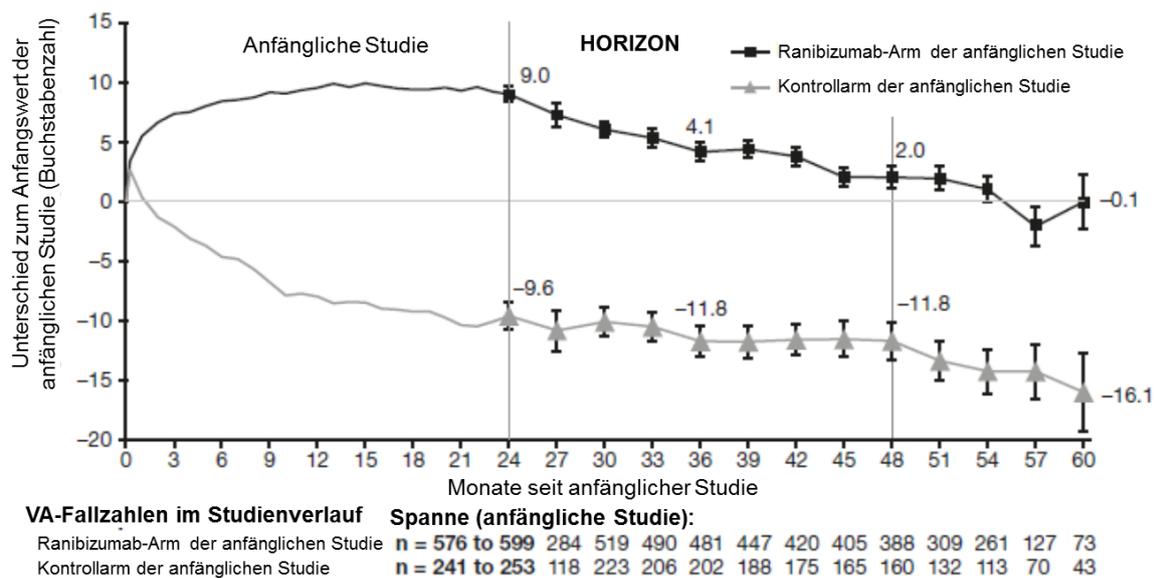


Abbildung 3-9: Verlust der bestkorrigierten Sehschärf ein der HORIZON-Studie

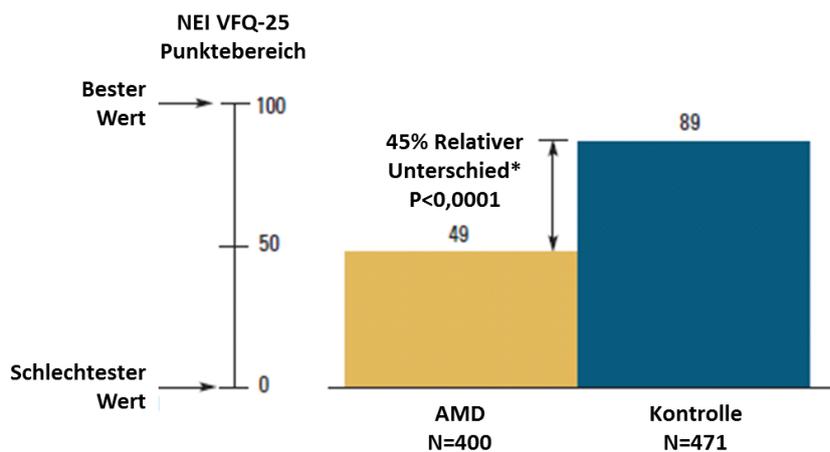
Dieser chronische und persistierende Verlauf der Erkrankung wird auch durch die SEVENUP-Studie mit einer Gesamtstudiendauer von 7 Jahren bestätigt (39). Bei einem Großteil der untersuchten Patienten wurden stetig abfallende Visus-bezogene Ergebnisse gemessen und die persistierende AMD blieb dauerhaft behandlungsbedürftig. Bei einer Therapie der neovaskulären AMD, wie hier mit Ranibizumab, besteht demnach die Notwendigkeit einer andauernden Behandlung über einen Zeitraum von 7 Jahren oder länger.

Die deutschen ophthalmologischen Fachgesellschaften empfehlen (17), die Behandlung der neovaskulären AMD erst zu beenden bzw. abzubrechen, wenn die folgenden klinischen Kriterien vorliegen:

- Wenn auf Grund fibrotischer oder atrophischer Prozesse bei stabilisiertem OCT-Befund durch eine weitere Therapie kein relevanter positiver Einfluss auf die Funktion mehr zu erwarten ist.
- Der behandelnde Arzt schätzt die morphologische Situation derart ein, dass ein weiterer positiver Behandlungsverlauf nicht zu erwarten ist (z. B. fibröse Umwandlung der CNV oder RPE-Atrophie).
- Verlust des Sehvermögens auf $<0,05$ (Dezimalvisus) ohne eindeutige Möglichkeit einer Verbesserung (Ausnahme: z. B. frische subretinale Blutung, die den Visusverlust erklärt).

Einfluss der neovaskulären AMD auf die Lebensqualität (QoL) der Patienten

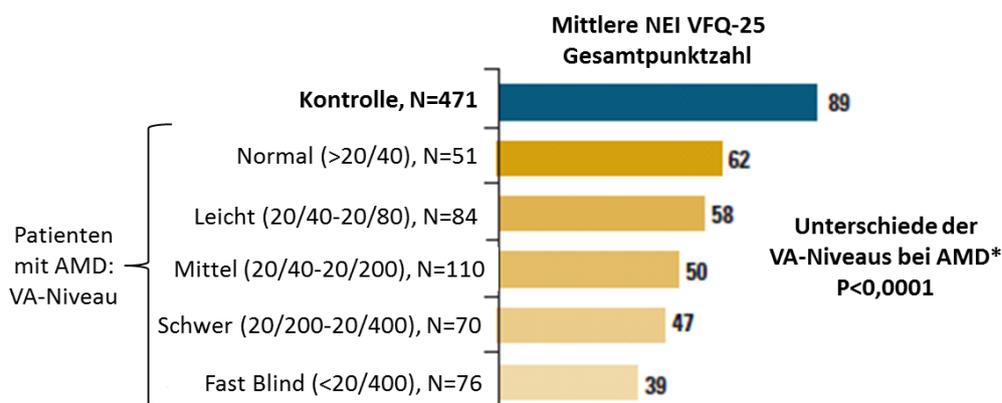
Die AMD stellt im Gegensatz zu vielen anderen chronischen Krankheitsbildern zwar per se keine lebensbedrohliche oder Schmerzen verursachende Erkrankung dar. Dennoch kommt es in der Folge von AMD zu zahlreichen sekundären gesundheitlichen Auswirkungen und zu gravierenden Implikationen auf die Lebensqualität (40). So zeigte beispielsweise die Studie von Cruess et al die immense Belastung durch die AMD: Patienten mit AMD wiesen bezüglich des NEI VFQ-25-Scores (visusbezogener Fragebogen zur Lebensqualität) 45% schlechtere Ergebnisse auf als die Kontrollgruppe (s. Abbildung 3-10).



*adjustiert nach Alter, Geschlecht, Abstammung, Komorbiditäten und Herkunftsland

Abbildung 3-10: Lage der NEI VFQ-25-Scores von Patienten mit AMD im Vergleich zur Kontrollgruppe (Abb. modifiziert nach (41))

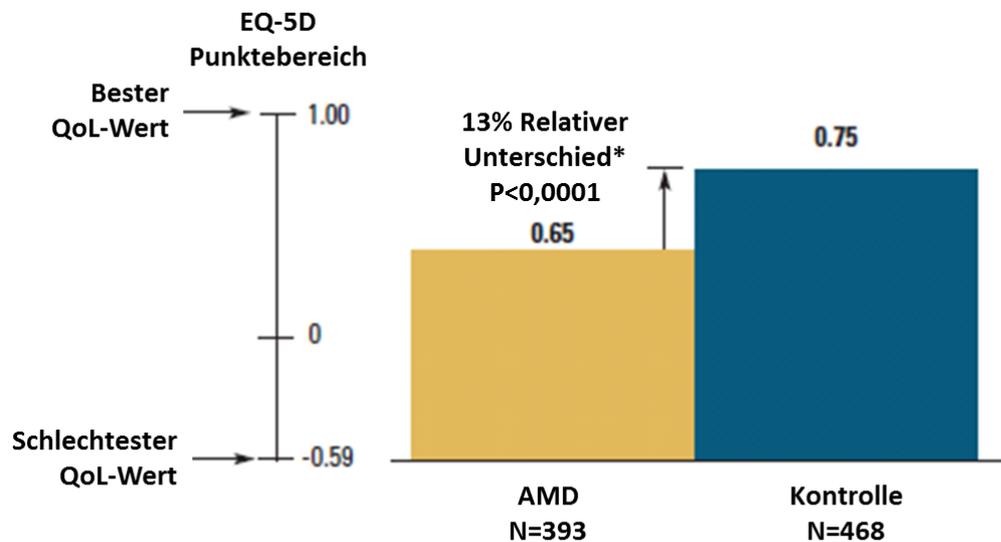
Die Studie ergab auch, dass sich die visuelle, gesundheitsbezogene Lebensqualität mit zunehmendem Fortschreiten des Sehverlustes verschlechtert (s. Abbildung 3-11).



*adjustiert nach Alter, Geschlecht, Abstammung, Komorbiditäten und Herkunftsland

Abbildung 3-11: Mittlerer NEI VFQ-25-Gesamtscore bei AMD-Patienten mit verschiedenen Sehschärfe-Niveaus (VA: Sehschärfe, Abb. modifiziert nach (41))

Erhebungen zur allgemeinen Lebensqualität der Patienten mit Hilfe des standardisierten Gesundheitsfragebogens EQ-5D (EuroQol-5 Dimensionen, mit eindimensionaler Maßzahl von 5 [sehr gut] bis 15 [extrem niedrig]) ergaben, dass eine AMD auch die gesamte gesundheitsbezogene Lebensqualität negativ beeinflusst: Der mittlere EQ-5D-Score war bei AMD Patienten mit 13% signifikant niedriger als bei Patienten ohne ophthalmologischen Befund (Kontrollgruppe; s. Abbildung 3-12).



*adjustiert nach Alter, Geschlecht, Abstammung, Komorbiditäten und Herkunftsland

Abbildung 3-12: EQ-5D-Punktzahlen unter Patienten mit AMD im Vergleich mit Patienten ohne ophthalmologischen Befund (Kontrollgruppe, Abb. modifiziert nach (41))

Gründe für die verringerte Lebensqualität von AMD-Patienten liegen vor allem in der durch die Verminderung des zentralen Sehvermögens stark beeinträchtigten Alltagsfunktionalität. Eine massive Einschränkung stellt der Verlust der Lesefähigkeit dar. Nicht nur das Lesen von Büchern oder Zeitungen wird problematisch, ebenso wenig können Kontoauszüge, Beipackzettel von Medikamenten, Telefonbücher oder Speisekarten selbstständig gelesen werden und das Ausfüllen und Unterschreiben von Formularen wird stark erschwert oder gar unmöglich. Gleiches gilt für das Erkennen von Gesichtern oder Hindernissen wie Stufen und die Ausübung von Hobbys wie Handarbeiten, Basteln und Kartenspielen (42). Doch nicht nur der zentrale Sehverlust allein führt zu Einschränkungen im Alltag. Auch das reduzierte Kontrastsehen, eine verminderte Farbwahrnehmung sowie Blendungserscheinungen beeinträchtigen die Mobilität und Reaktionsfähigkeit der Betroffenen. Durch diese Einschränkungen besteht die Gefahr des Verlusts der Selbstständigkeit und somit der Abhängigkeit von Anderen. (42). Studienergebnisse von Cruess et al zeigen, dass AMD-Patienten grundsätzlich signifikant mehr Unterstützung bei der Verrichtung alltäglicher Tätigkeiten, der häuslichen und der Eigenpflege als auch bei Freizeitaktivitäten benötigen als vergleichbare Personen ohne die Erkrankung (29% vs. 7%; s. Abbildung 3-13).

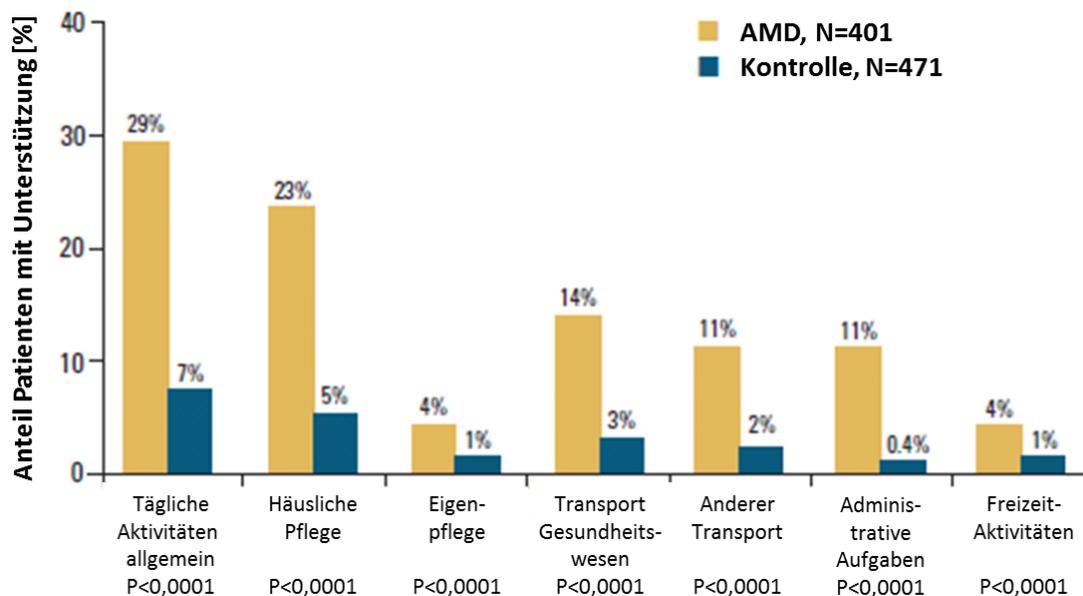
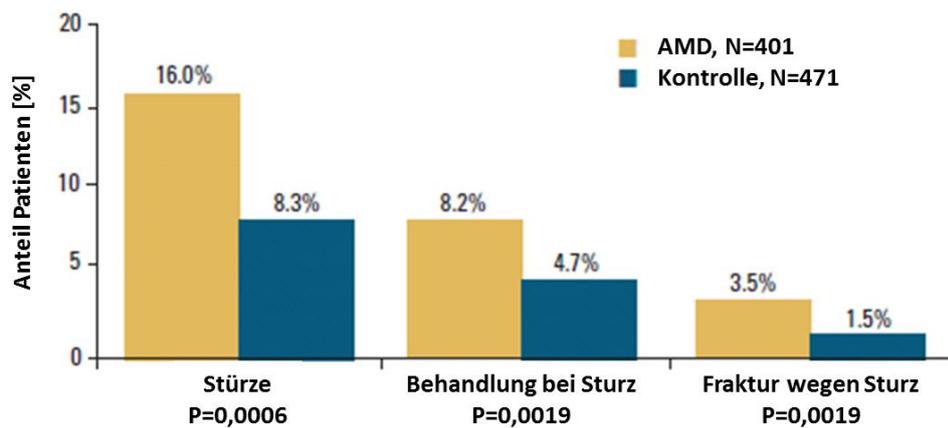


Abbildung 3-13: Anteil an AMD-Patienten mit Unterstützung im Vergleich zu Patienten ohne ophthalmologischen Befund (Kontrollgruppe; Abb. modifiziert nach (41))

Die Einschränkungen in der Ausübung alltäglicher Aktivitäten und die damit einhergehende Abhängigkeit können wiederum zu weiteren sozialen Problemen führen. Auf der einen Seite besteht die Gefahr der sozialen Isolierung, weil Betroffene sich aus Unsicherheit nicht mehr in die Öffentlichkeit trauen, da sie z. B. Mitmenschen nicht mehr erkennen. Zudem kann es zu Frustration führen, wenn beispielsweise gemeinsam mit dem Lebenspartner gemachte Zukunftspläne nicht mehr umsetzbar sind. Auf der anderen Seite kann es aber auch zu einer „Überfürsorglichkeit“ von Familie und sozialem Umfeld kommen, die die Selbstständigkeit der erkrankten Person weiter einschränken und eine Anpassung an die Erkrankung verhindern (43). So zeigt sich bei allein stehenden Betroffenen, dass diese zwar ihre Selbstständigkeit in Alltagsfertigkeiten schneller wieder erlangen bzw. häufig länger aufrechterhalten können, dafür entstehen bei ihnen aber auf der emotionalen Ebene häufiger Probleme durch die Sehbeeinträchtigung.

AMD-Patienten sind zudem verstärkt Gefahren ausgesetzt. So treten beispielsweise Stürze doppelt so häufig auf wie in vergleichbaren Bevölkerungsgruppen, das Risiko von Schenkelhals- und Hüftfrakturen ist laut Mitchell und Bradley sogar um das Vierfache erhöht (43). Auch die Sterblichkeitsrate ist höher, Ursache dafür sind neben Stürzen auch Verkehrsunfälle, Verbrennungen und Stromschläge (44). Den starken Einfluss einer AMD-Erkrankung auf das Sturzrisiko zeigt auch die Studie von Cruess et al (s. Abbildung 3-14). Fast doppelt so viele Patienten mit AMD stürzten im Vergleich zu Patienten aus der Kontrollgruppe (16% vs. 8,3%). Patienten mit AMD mussten im Vergleich zu den Kontrollpatienten ohne ophthalmologischen Befund in der Konsequenz häufiger aufgrund von Stürzen behandelt werden (8,2% vs. 4,7%) und erlitten häufiger Sturz-bedingte Frakturen (3,5% vs. 1,5%).



*Stürze innerhalb der vorhergehenden 12 Monate. Die Prozentwerte in der Abbildung sind nicht adjustiert. Nach der Adjustierung nach Kovariaten blieb die Wahrscheinlichkeit zu stürzen bei AMD-Patienten 2-Mal höher als in der Kontrollgruppe (OR [95% KI]: 2,0 [1,1;3,6], P=0,02).

Abbildung 3-14: Anteil an AMD-Patienten mit Stürzen, behandlungsbedürftigen Stürzen und sturzbedingten Frakturen im Vergleich zu Patienten ohne ophthalmologischen Befund (Kontrollgruppe; OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall; Abb. modifiziert nach (41))

Darüber hinaus ist das Wohlbefinden von AMD-Patienten häufiger durch Einschlafstörungen, unruhigen Schlaf und häufiges Aufwachen beeinträchtigt als bei vergleichbaren Personen ohne AMD. Die Depressionsrate ist unter Patienten mit AMD um das Dreifache erhöht und entspricht damit in etwa der von Patienten mit Krebs oder HIV (45). Die Neigung zu Depressionen steigt zudem mit dem Schweregrad der Erkrankung (46). In verschiedenen Studien (47) wurde untersucht, welchen Einfluss die AMD im Vergleich zu anderen chronischen Erkrankungen auf die Lebensqualität hat. Demnach wurde von den Patienten selbst berichtet, dass eine AMD ähnlich hindernd ist wie andere schwere chronische Erkrankungen, so beispielsweise AIDS oder die chronisch entzündliche Darmerkrankung Colitis ulcerosa. Eine Studie von Cruess et al belegte zudem, dass das emotionale Wohlbefinden hinsichtlich der Fragen zu Angstgefühlen und Depressionen anhand der Krankenhausskala für Angst und Depression (*Hospital Anxiety and Depression Scale*, HADS) bei Patienten mit AMD signifikant schlechter als bei den Kontrollpatienten ist (s. Abbildung 3-15). Dies unterstreicht die Schwere der Erkrankung und deutet gleichzeitig darauf hin, dass die Krankheit in der öffentlichen Diskussion offenbar unterschätzt wird.

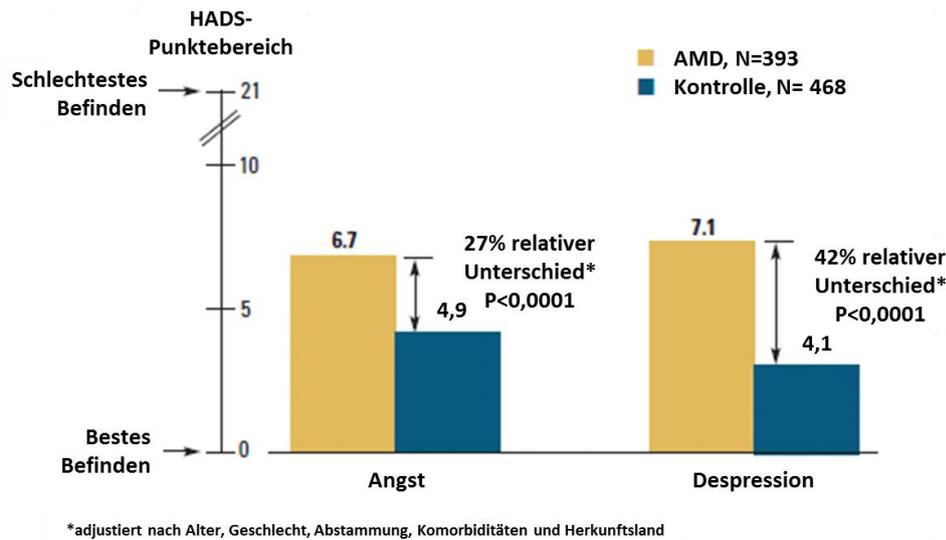


Abbildung 3-15: HADS-Punktzahlen für Angst und Depression von Patienten mit AMD im Vergleich zu Patienten ohne ophthalmologischen Befund (Kontrollgruppe; Abb. modifiziert nach (41))

Eine weitere in mehreren Ländern durchgeführte Querschnittsstudie an Patienten mit bilateraler neovaskulärer AMD bestätigt die hier dargestellten Ergebnisse (40). Gemessen wurde eine um 45% verschlechterte Qualität mit der Sehkraft assoziierter Tätigkeiten (gemessen mithilfe des Fragebogens NEI VFQ-25), ein um 13% verschlechtertes allgemeines Wohlbefinden (gemessen mithilfe des Fragebogens EQ-5D), eine um 30% verstärkte Angstsymptomatik sowie eine um 42% verstärkte Depressionssymptomatik (gemessen mithilfe der Skala HADS).

Zusammenfassend lässt sich somit festhalten, dass die Sehbeeinträchtigung durch eine AMD eine schwere und dauerhafte Beeinträchtigung des Alltagslebens darstellt, die die Lebensqualität in vielfältiger Weise maßgeblich negativ beeinflusst.

Charakterisierung der Zielpopulation

In den klinischen Studien mit Aflibercept wurde ein gleichmäßiges Ansprechen auf die Therapie mit Aflibercept beobachtet, das unabhängig von dem vorliegenden CNV-Subtyp war. Da auch die bisherigen Erfahrungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus den klinischen Studien ein Ansprechen auf die Therapie unabhängig vom Subtyp ergaben, besteht die Zielpopulation einer Anti-VEGF-Therapie aus allen Patienten mit einer diagnostizierten neovaskulären AMD. Dies bestätigen sowohl die Therapieempfehlungen für die Therapie der neovaskulären AMD der deutschen Fachgesellschaften (17) als auch die internationalen Leitlinien (48-50).

Gemäß Zulassung kommen für die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel Aflibercept sämtliche Patienten mit einer diagnostizierten neovaskulären AMD infrage (51).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Ziele der Behandlung

Die neovaskuläre AMD ist eine chronische Krankheit. Sie ist persistent, progredient und unheilbar (27, 29, 52). Sie muss auf regelmäßiger Basis untersucht und behandelt werden, denn nur dann ist eine Therapie optimal wirksam und die verschlechterte Sehkraft lässt sich verbessern oder zumindest eine Progression aufhalten. Unbehandelt oder falsch behandelt führt die neovaskuläre AMD zu einer stetig schlechteren Sehkraft bis hin zur Erblindung (30). Eine Behandlung der neovaskulären AMD kann aufgrund der Chronizität der Erkrankung in der Regel nicht als abgeschlossen gelten, es sei denn, es liegen Kriterien vor, die eine Wirkung des Medikamentes ausschließen, wie z. B. eine Fibrosierung. Auch nach Auffassung der europäischen Zulassungsbehörde EMA bedarf eine chronische Erkrankung wie die AMD einer lebenslangen Behandlung (38).

Menschen mit neovaskulärer AMD haben die besten Chancen auf Besserung, wenn ihnen regelmäßige Behandlungen ermöglicht werden. Langfristiges Ziel der Behandlung der neovaskulären AMD ist die Stabilisierung der Sehfähigkeit (Visusstabilisierung) nach einer initialen Sehverbesserung. Ein reaktives (PRN-) Behandlungsschema, bei dem erst dann behandelt wird, wenn eine Verschlechterung bereits eingetreten ist, kann nicht zielführend sein, solange in der Behandlungsrealität keine ausreichenden Bedingungen für die Anwendung dieses Schemas geschaffen sind, wie in späteren Abschnitten ausgeführt wird (53, 54). Eine regelmäßige Behandlung der neovaskulären AMD vor Eintritt einer erneuten Krankheitsaktivität ist daher elementar. Eigene Studien haben ergeben, dass ein proaktives Anwendungsschema eher dem chronischen und unheilbaren Charakter der AMD gerecht wird als ein überwiegend bedarfsorientiertes reaktives Schema (s. Abschnitt 4.3.1.3.3).

Behandlung der neovaskulären AMD mit Ranibizumab

Den aktuellen Therapiestandard in der Behandlung der neovaskulären AMD bildet Ranibizumab (s. Abschnitt 3.1). Ranibizumab ist ein VEGF-Antikörper, dessen Wirksamkeit in den beiden Zulassungsstudien ANCHOR und MARINA mit einem monatlichen Injektionsschema nachgewiesen wurde. Die beiden Studien zeigten die im Folgenden kurz dargestellten sehr guten Ergebnisse und bedeuteten einen Durchbruch in der Behandlung der neovaskulären AMD (zu den Ergebnissen siehe auch Abschnitt 3.2.4.1).

Die Zulassungsstudie ANCHOR ergab, dass die monatliche Anwendung von Ranibizumab nach 24 Monaten zu einem besseren Sehschärfeerhalt bzw. Verbesserung der Sehkraft führte:

- 89,9% - 90% der Patienten der Ranibizumab-Gruppen hatten weniger als 15 Buchstaben an Sehschärfe verloren (vs. 65,7% mit PDT).
- 34% - 41% der Ranibizumab-Patienten zeigten eine Sehschärfeverbesserung von ≥ 15 Buchstaben (vs. 6,3% mit PDT).

Auch die Zulassungsstudie MARINA bestätigte diese Ergebnisse. Mit der monatlichen Anwendung von Ranibizumab konnte bei Patienten mit neovaskulärer AMD nicht nur eine Prävention eines Sehverlustes, sondern auch eine Verbesserung des Sehens nach einem Jahr gezeigt werden. Die nach dem 1. Jahr erzielten Ergebnisse konnten bei den Ranibizumab-Patienten auch während des 2. Jahres gehalten werden. Während sich die Sehschärfe der Patienten in der Scheininjektionsgruppe kontinuierlich verschlechterte, konnte bei mehr als 90% der mit Ranibizumab behandelten Patienten sowohl nach 12 als auch nach 24 Monaten die Sehkraft erhalten werden (Erhalt der Sehkraft war definiert als ein Sehschärfeverlust von ≤ 15 Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert). Nach einem Jahr wiesen die mit 0,5mg Ranibizumab monatlich behandelten Patienten eine mittlere Sehschärfeverbesserung von 7,2 Buchstaben auf, während in der Scheininjektionsgruppe ein Sehschärfeverlust von 10,4 Buchstaben auftrat.

Allerdings gibt es große Abweichungen zwischen dem in den Zulassungsstudien geprüften proaktivem monatlichen Therapieschema, dem Label der EMA, den Empfehlungen der Fachgesellschaften und der tatsächlichen Anwendung in der Praxis. Daher wird im Folgenden der Weg von der Zulassung über die Entwicklung des EMA-Labels bis hin zu den aktuellen Therapieempfehlungen der Fachgesellschaften dargestellt. Außerdem werden die starken Diskrepanzen zwischen den Ergebnissen aus den RCTs und den – trotz besten Bemühens der Ärzte – insgesamt unbefriedigenden Ergebnissen in der Versorgungswirklichkeit veranschaulicht.

Abweichungen: Zulassungsstudien – EMA-Label – Empfehlungen

Ranibizumab wurde erstmalig von der FDA am 30. Juni 2006 zur Behandlung von Patienten mit neovaskulärer AMD zugelassen. Das in den USA bis heute gültige FDA-Label lautet wie folgt:

„Es wird empfohlen, Lucentis® 0,5mg (0,05ml) einmal monatlich als intravitreale Injektion zu verabreichen.

Trotz geringerer Wirksamkeit kann das Behandlungsintervall nach anfänglich monatlicher Verabreichung über vier Monate auf eine Injektion alle drei Monate verlängert werden, falls die monatlichen Injektionen nicht durchführbar sind. Im Vergleich zur kontinuierlichen monatlichen Dosierung führt die Verabreichung alle drei Monate im Durchschnitt zu einem Verlust von etwa 5 Buchstaben (1 Snellen-Äquivalent) über einen Zeitraum von 9 Monaten. Die Patienten sollten regelmäßig untersucht werden.“(55)

Das Ranibizumab-Behandlungsschema nach FDA-Label entspricht dem Behandlungsschema aus den beiden Zulassungsstudien MARINA und ANCHOR (32, 34, 56, 57). Bereits 2006 hatte man im Zulassungstext darauf hingewiesen, dass eine Behandlung auch seltener als monatlich erfolgen kann (falls monatliche Fixbehandlung nicht möglich ist), dies aber zu deutlich schlechteren Ergebnissen führt. Das US-Label wurde bis heute nicht geändert.

Etwa ein halbes Jahr später (am 22. Januar 2007) wurde Ranibizumab in der EU, und damit auch in Deutschland, für die Behandlung von Patienten mit neovaskulärer AMD seitens der EMA zugelassen. Das ursprüngliche EMA-Label für Ranibizumab lautete (Gültigkeit von Januar 2007 bis September 2011):

„Bei der feuchten AMD beträgt die empfohlene Dosis für Lucentis® 0,5mg, verabreicht monatlich als intravitreale Einzelinjektion. Dies entspricht einem Injektionsvolumen von 0,05ml.

In den ersten drei Monaten sollte Lucentis® monatlich injiziert werden. In der nachfolgenden Erhaltungsphase sollte der Visus des Patienten monatlich kontrolliert werden. Falls der Patient einen Sehverlust von mehr als 5 Buchstaben aufweist (ETDRS oder äquivalent eine Snellen-Linie), sollte Lucentis® verabreicht werden. Das Zeitintervall zwischen zwei Injektionen sollte 1 Monat nicht unterschreiten.“ (58)

Bei diesem Visus-basierten Bedarfsschema (PRN-Label), das auf einer Re-Initiierung der Therapie bei einem Sehverlust von >5 Buchstaben basierte, waren jährlich durchschnittlich 6,4 Injektionen (im 1. Jahr) zu erwarten (mathematische Simulationen basierend auf den Studiendaten, kein 1:1 in RCTs untersuchtes Behandlungsschema; (59)).

Die schlechten Ergebnisse dieser Behandlungsstrategie waren der Grund für eine Labeländerung in 2011. Im aktuellen *EMA CHMP Variation Assessment Report* wurde die SECURE-Studie, die nach der ersten Zulassung von Ranibizumab durchgeführt wurde, diskutiert und festgestellt, dass die Ergebnisse als Evidenz zu werten sind, dass das bisherige Behandlungsschema einen irreversiblen Sehverlust bei einem durchschnittlichen Patienten nicht verhindert (59, 60).

In der SECURE-Studie wurden über einem Zeitraum von 2 Jahren durchschnittlich 6,1 Injektionen verabreicht, davon 3,4 Injektionen im ersten und 2,8 Injektionen im zweiten Jahr der Studie. Damit entsprach die nach dem damals gültigen EMA Label tatsächlich verabreichte Injektionszahl in der SECURE Studie nicht der prognostizierten Injektionszahl von 6,4 Injektionen im ersten Jahr (59, 60). Damit stellt sich auch die Frage, ob vom inzwischen aktualisierten Behandlungsschema, das auch wieder auf einer Simulation und nicht klinischen Studiendaten beruht, die prognostizierten klinischen Ergebnisse in der Praxis zu erwarten sind.

Entsprechend des aktuellen europäischen Zulassungstextes von Ranibizumab soll eine Behandlung monatlich erfolgen und solange fortgesetzt werden, bis der maximale Visus erreicht ist („treat to target“, TTT):

„Die Behandlung erfolgt monatlich und wird solange fortgesetzt, bis der maximale Visus erreicht ist. Dieser gilt als erreicht, wenn der Visus des Patienten unter Behandlung mit Ranibizumab bei drei aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil bleibt. Anschließend sollte der Visus des Patienten monatlich kontrolliert werden. Die Behandlung wird wieder aufgenommen, wenn bei der Kontrolle ein Verlust der Sehschärfe infolge einer feuchten AMD festgestellt wird. Monatliche Injektionen sollten verabreicht werden, bis der Visus erneut bei drei aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil bleibt (dies setzt mindestens 2 Injektionen voraus). Das Zeitintervall zwischen zwei Injektionen sollte 1 Monat nicht unterschreiten.“ (61)

Gemäß der heute gültigen Fassung des Labels wären durchschnittlich 8,4 Injektionen (im 1. Jahr) zu erwarten (s. Zusammenfassung der EMA-Modellierung in Abschnitt 4.3.2.3.3). Diese Anzahl basiert auf einer mathematischen Simulation, die auf den Daten aus folgenden klinischen Studien mit Ranibizumab basieren: MARINA, ANCHOR, PIER, EXCITE, SUSTAIN, MONT BLANC, DENALI (59). Auch in diesem Schema wird nach der Aufsättigungsphase von mindestens 3 Injektionen in ein bedarfsorientiertes Schema übergegangen. Die Bestrebung der EMA sowohl beim ursprünglichen als auch beim aktuellen Ranibizumab-Label war, die Anzahl der Injektionen zu reduzieren und dabei die bestmögliche Wirksamkeit zu erreichen (optimales Nutzen-Risiko-Verhältnis).

Der Prozess der Findung des optimalen Nutzen-Risiko-Verhältnisses für Ranibizumab ist noch nicht abgeschlossen, wie im CHMP-Bericht erläutert wird (59). Es ist eine weitere Ranibizumab-Studie vereinbart, in der die Behandlung nach dem aktuellen funktionsbasierten Label (TTT-Label) mit einer bedarfsorientierten Behandlung nach zusätzlichen morphologischen Kriterien verglichen werden soll (59).

Das monatliche Ranibizumab-Behandlungsschema, das die morphologisch und funktionell wirksamste Ranibizumab-Behandlungsstrategie darstellt (wie im folgenden Abschnitt beschrieben wird), ist weder im aktuellen noch dem ursprünglichen EMA-Label von Ranibizumab umgesetzt. Es gibt keine Studie, in der nach dem aktuellen Ranibizumab-Label behandelt wurde (s. Abschnitt 4.2.3) und somit ist die Wirksamkeit von Ranibizumab nach dem aktuellen EMA-(TTT-)Label als nicht untersucht anzusehen.

Optimierungsversuche des Behandlungsschemas von Ranibizumab

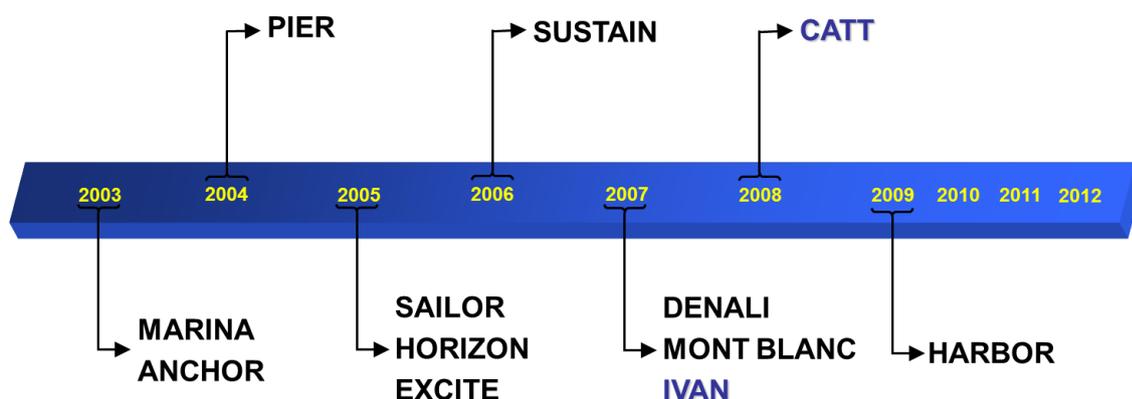
Um die Defizite der zeitlich begrenzten Effektivität des Moleküls zu umgehen, wurden nach den Zulassungsstudien ANCHOR und MARINA mit monatlichen Ranibizumab-Injektionen in zahlreichen Phase IIIb-Studien versucht, die Anzahl an intravitrealen Injektionen ohne relevanten Wirksamkeitsverlust zu reduzieren.

Die intravitreale Injektion (IVT) hat sich in der Behandlung vielfältiger vitreoretinaler Grunderkrankungen (u. a. neovaskuläre AMD, diabetisches Makulaödem) als minimalinvasiver Eingriff etabliert. Die intravitreale Injektion muss in einem für intraokulare Operationen geeigneten Raum erfolgen. Der Operationssaal muss die räumliche Ausstattung nach Abschnitt C § 6.4 und 5 gemäß der Vereinbarung von Qualitätssicherungsmaßnahmen bei ambulanten Operationen und bei sonstigen stationersetzenden Leistungen gemäß §15 des Vertrags nach §115b Abs1 SGB V erfüllen (62).

Wie in Abschnitt 4.3.2.3 beschrieben, birgt jede intravitreale Injektion das Risiko von Komplikationen in sich, z. B. schwerwiegenden Endophthalmitiden. Daher ist eine Reduktion der Injektionshäufigkeit grundsätzlich erstrebenswert, allerdings sollte das möglichst nur unter der Voraussetzung erfolgen, dass darunter die Wirksamkeit der Behandlung im Sinne des Erhalts der Sehfähigkeit nicht leidet.

Das Ziel der Injektionsreduktion hatte auch die Zulassungsbehörde EMA jeweils bei der Festlegung und der Abänderung des Labels vor Augen: Angestrebt wurden eine Erhöhung der Sicherheit und eine Verringerung der Belastung der Patienten. Tatsächlich besteht nun aber ein Label für Ranibizumab, in dem ein Behandlungsschema beschrieben ist, dessen Wirksamkeit nicht mit kontrollierten Studien belegt ist, sondern alleine auf einer mathematischen Simulation beruht, und von dem die EMA feststellt, dass es die sehr guten Wirksamkeitsergebnisse der fix monatlichen Behandlung nicht erreicht (59).

Im Folgenden wird nun ein Überblick und eine Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse aus den wichtigsten post-Zulassungsstudien von Ranibizumab dargestellt, die vom Hersteller u. a. mit dem Ziel der Optimierung des Behandlungsstrategie durchgeführt wurden (s. Abbildung 3-16). Die wichtigsten Eckdaten aus den verschiedenen Ranibizumab-Studien finden sich zusätzlich (und ausführlicher als in der folgenden Darstellung) in einem Anhang zu diesem Abschnitt (in Abschnitt 3.2.4.1).

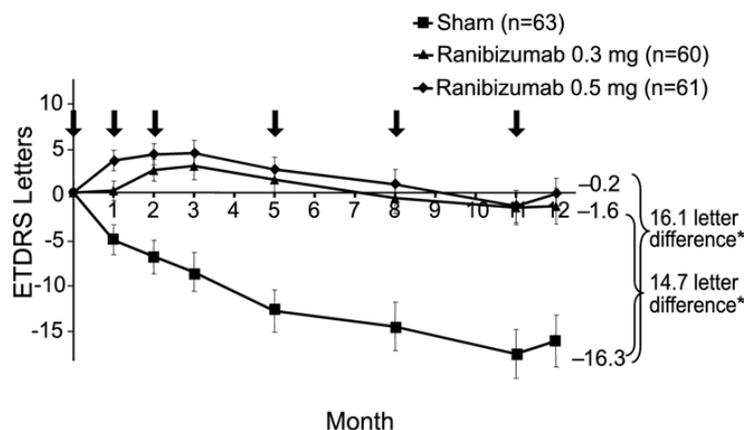


Schwarz: Studien des Herstellers, Blau: – unabhängige RCTs

Abbildung 3-16: Übersicht zu relevanten post-Zulassungsstudien mit Ranibizumab (MARINA/ANCHOR: primäre Ranibizumab-Zulassungsstudien)

Die erste weiterführende Studie nach den Zulassungsstudien von Ranibizumab war die PIER-Studie (33, 34), in der Ranibizumab nach einer Aufsättigungsphase mit 3 monatlichen Injektionen alle 3 Monate verabreicht wurde. Ziel dieser Phase IIIb-Studie war zum einen herauszufinden, ob ein weniger häufiges Dosisregime von Ranibizumab, d. h. alle drei Monate (nach initialer monatliche Gabe über 3 Monate), einem Visusverlust bei AMD-Patienten mit subfovealer CNV mit und ohne klassische Anteile ebenso vorbeugen würde wie ein monatliches Injektionsschema. Zum anderen sollten zusätzlich sicherheitsrelevante Daten erhoben werden.

Da in der PIER-Studie ein Vergleich der Ranibizumab-Injektionen gegen Scheininjektionen (= Placebo) erfolgte, zeigten sich in den untersuchten Wirksamkeitsparametern positive Ergebnisse zugunsten von Ranibizumab. Wie den Visusverläufen der PIER-Studie zu entnehmen ist (s. Abbildung 3-17), kam es unter den monatlichen Injektionen in den ersten 3 Behandlungsmonaten zu einer Sehverbesserung, die dann aber im weiteren Verlauf (unter quartalsweisen Injektionen) bis zum 12. Monat wieder rückläufig war (Ranibizumab 0,5mg -0,2 Buchstaben nach 12 und -2,3 Buchstaben nach 24 Monaten). Die Ergebnisse entsprechen damit nicht annähernd denen aus ANCHOR (Ranibizumab 0,5mg: +11,3 Buchstaben nach 12 und +10,7 Buchstaben nach 24 Monaten) und MARINA (Ranibizumab 0,5mg: +7,2 Buchstaben nach 12 und +6,6 Buchstaben nach 24 Monaten; (32, 56, 57)).



* $P < .0001$

Abbildung 3-17: Veränderung der mittleren ETDRS-Buchstabenzahl innerhalb eines Jahres bei mit 0,3mg und 0,5mg Ranibizumab sowie mit Scheininjektionen behandelten Patienten in der PIER-Studie

Da der Versuch, die Anzahl an Injektionen zu reduzieren, in dieser Studie gescheitert war, versuchte man in weiteren Phase IIIb-Studien mit anderen Behandlungsstrategien die Anzahl an Injektionen und Klinikbesuchen zu reduzieren.

In den Studien SAILOR (63, 64), SUSTAIN (65) und auch PrONTO (66, 67) untersuchte man schließlich die Behandlung bei Bedarf („pro re nata“, PRN-Schema). Es zeigte sich, dass dieses Behandlungsschema mit einer geringeren Anzahl an Injektionen verbunden war, allerdings wiederum zu deutlich schlechteren Wirksamkeits-Ergebnissen führte als die Studien MARINA und ANCHOR. In der SAILOR Studie betrug die mittlere Sehschärfe +2,3 Buchstaben und in der SUSTAIN Studie +3,6 Buchstaben nach 12 Monaten.

Eine Ausnahme macht hier eine kleine (40 Patienten) nicht kontrollierte Studie, die PrONTO Studie, die im ähnlichen Zeitraum wie die PIER Studie durchgeführt wurde. In dieser Studie wurden nach initial 3 monatlichen Ranibizumab-Injektionen monatliche Kontrollen mit Behandlung bei Bedarf (PRN) durchgeführt, die in erster Linie auf morphologischen Kriterien (d. h. OCT) basierten. Die PrONTO Studie ergab zwar ähnliche funktionelle Ergebnisse wie mit monatlich Ranibizumab, allerdings handelt es sich um eine sehr kleine, einarmige und nicht kontrollierte Studie, die an einem einzigen Zentrum durchgeführt wurde und deren sehr gute Ergebnisse in danach folgenden kontrollierten Studien, insbesondere in Fix vs. PRN Studien wie CATT, nicht reproduziert werden konnten. Der PrONTO-Studie kann aufgrund der Methodik nur ein niedriger Evidenzgrad mit hohem Verzerrungspotential zugeschrieben werden.

In den nachfolgenden Abbildungen sind die Behandlungsergebnisse der SAILOR-Studie (Abbildung 3-18) und der SUSTAIN-Studie (Abbildung 3-19) grafisch dargestellt.

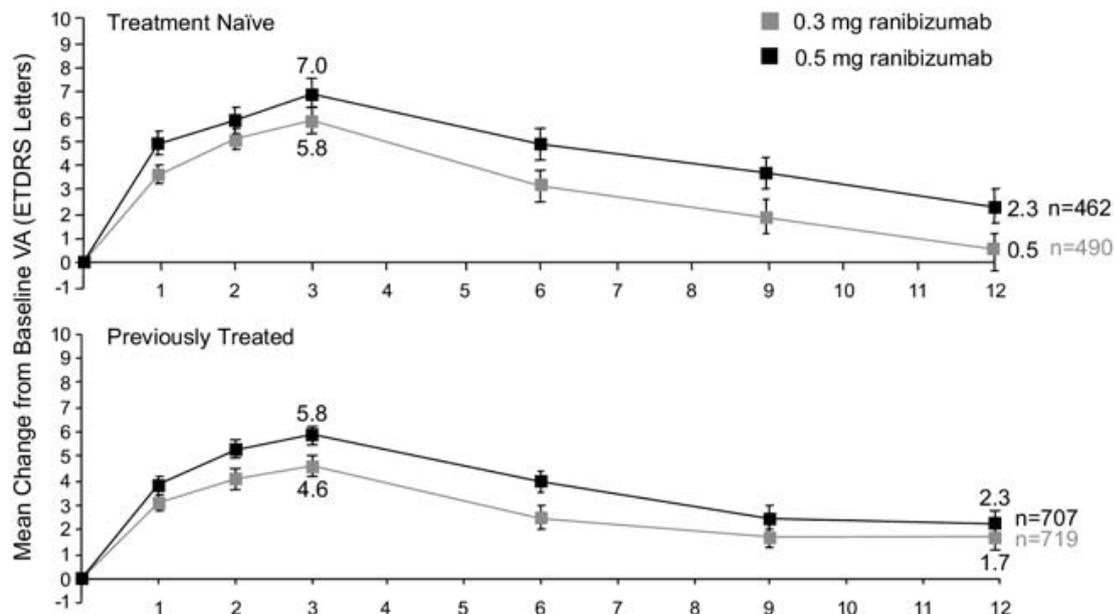


Abbildung 3-18: Unterschiede in der Sehkraft im Vergleich zum Ausgangswert (Kohorte 1) in der SAILOR-Studie^a

^a Fehlerbalken bezeichnen ± 1 Standardfehler, ETDRS=Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, VA=Sehschärfe

Für alle Gruppen nahm die Sehkraft nach 3 Initialdosierungen mit Ranibizumab zu (Tag 0, Monat 1, Monat 3). Nach den im Protokoll definierten Wiederbehandlungskriterien bestand zwischen Monat 3 und 12 eine Tendenz zu einer Verschlechterung der Sehkraft.

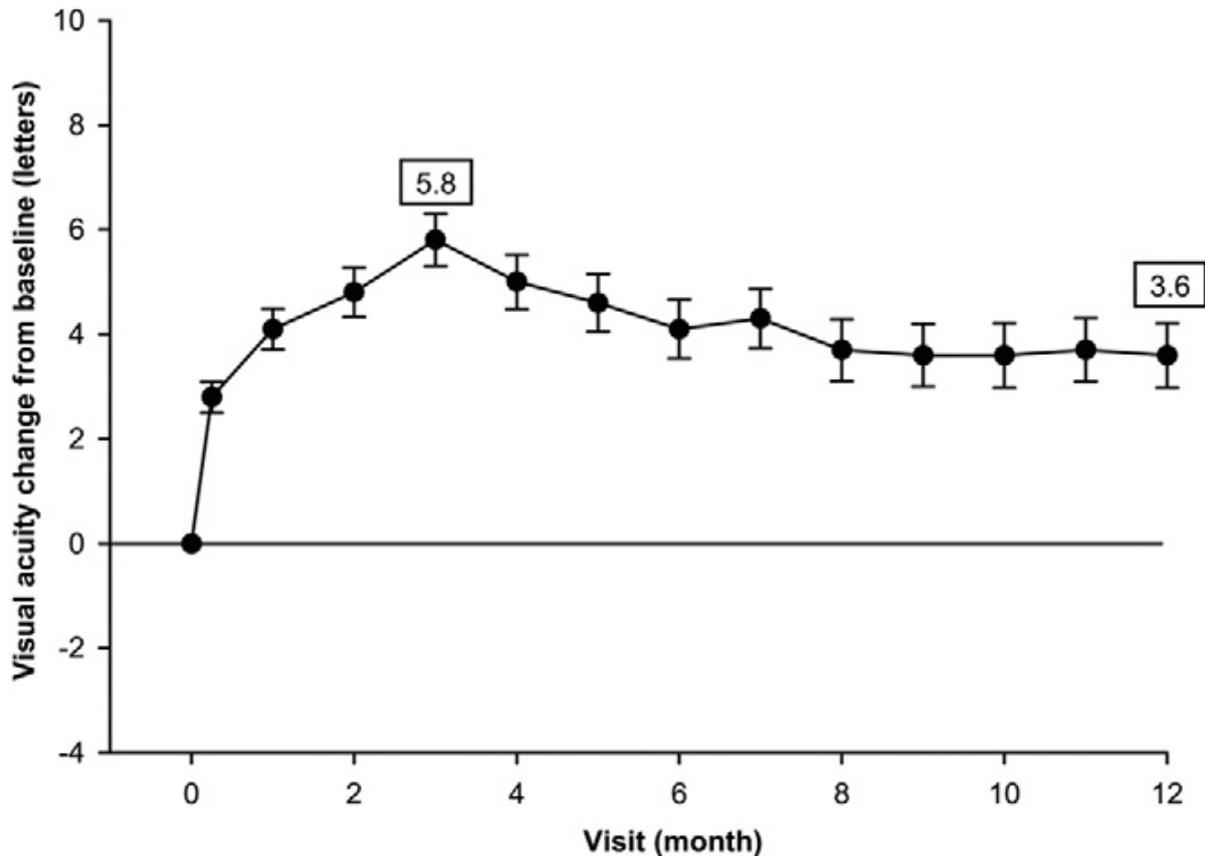


Abbildung 3-19: Mittlere Veränderung (Standardfehler) der Sehschärfe (Buchstaben) im Vergleich zum Ausgangswert im Studienauge für die SUSTAIN-Patienten

^a BCVA=bestkorrigierte Sehschärfe

Parallel wurde eine weitere Phase IIIb-Studie – die EXCITE-Studie (68) – zur Klärung der noch offenen Fragen aus der PIER-Studie durchgeführt. Das Behandlungsschema in EXCITE sah vor, dass die Patienten nach einer Aufsättigungsphase mit 3 monatlichen Injektionen (wie in der PIER-Studie) nur alle 3 Monate eine intravitreale Injektion erhalten sollten. Dies führte nach 12 Monaten jedoch erneut zu schlechteren Wirksamkeits-Ergebnissen als in den Zulassungsstudien MARINA und ANCHOR.

Die monatlichen Kontrollen fanden in der EXCITE-Studie in den Behandlungsarmen statt, in denen nach der Aufsättigung mit 3 monatlichen Injektionen nachfolgend quartalsweise fix behandelt wurde. Zusätzlich erfolgte – anders als in der PIER-Studie, in der gegen Schein-Injektionen verglichen wurde – ein direkter Vergleich zu dem Behandlungsarm mit fixen monatlichen Ranibizumab-Injektionen.

Zusammenfassend hat die EXCITE-Studie zwei wichtige Ergebnisse gebracht:

Zum einen führte die quartalsweise Behandlung mit Ranibizumab (nach einer Aufsättigung mit 3 monatlichen Injektionen) zu signifikant schlechteren Wirksamkeits-Ergebnissen als die Behandlung mit monatlichen Ranibizumab-Injektionen (ITT Population, Ranibizumab 0,5mg quartalsweise +2,8 Buchstaben und Ranibizumab 0,3mg monatlich +8,0 Buchstaben nach 12 Monaten).

Zum anderen zeigten die Daten aus der EXCITE-Studie auch, dass die Patienten zwei Monate nach der Aufsättigung mit 3 monatlichen Injektionen einen Verlust der bestkorrigierten Sehschärfe von 3-4 Buchstaben im Vergleich zum Behandlungsarm mit monatlichen Injektionen erlitten, bei gleichzeitigen morphologischen Verschlechterungen (s. Abbildung 3-20; (68, 69)).

Ergänzend muss darauf hingewiesen werden, dass die Behandlung im monatlichen Arm der EXCITE-Studie mit 0,3mg Ranibizumab und nicht mit 0,5mg erfolgte. Das ist insofern relevant, als die Zulassung einer Dosierung von 0,5mg Ranibizumab pro Injektion auf bessere Ergebnisse im Vergleich zur Behandlung mit 0,3mg Ranibizumab schließen lässt. Übertragen auf den Vergleich zwischen der monatlichen 0,3mg Ranibizumab Dosierung und den quartalsweise behandelten Patienten wäre der Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen zwei Monate nach der letzten Aufsättigungsinjektion („*loading dose*“) wahrscheinlich noch größer ausgefallen.

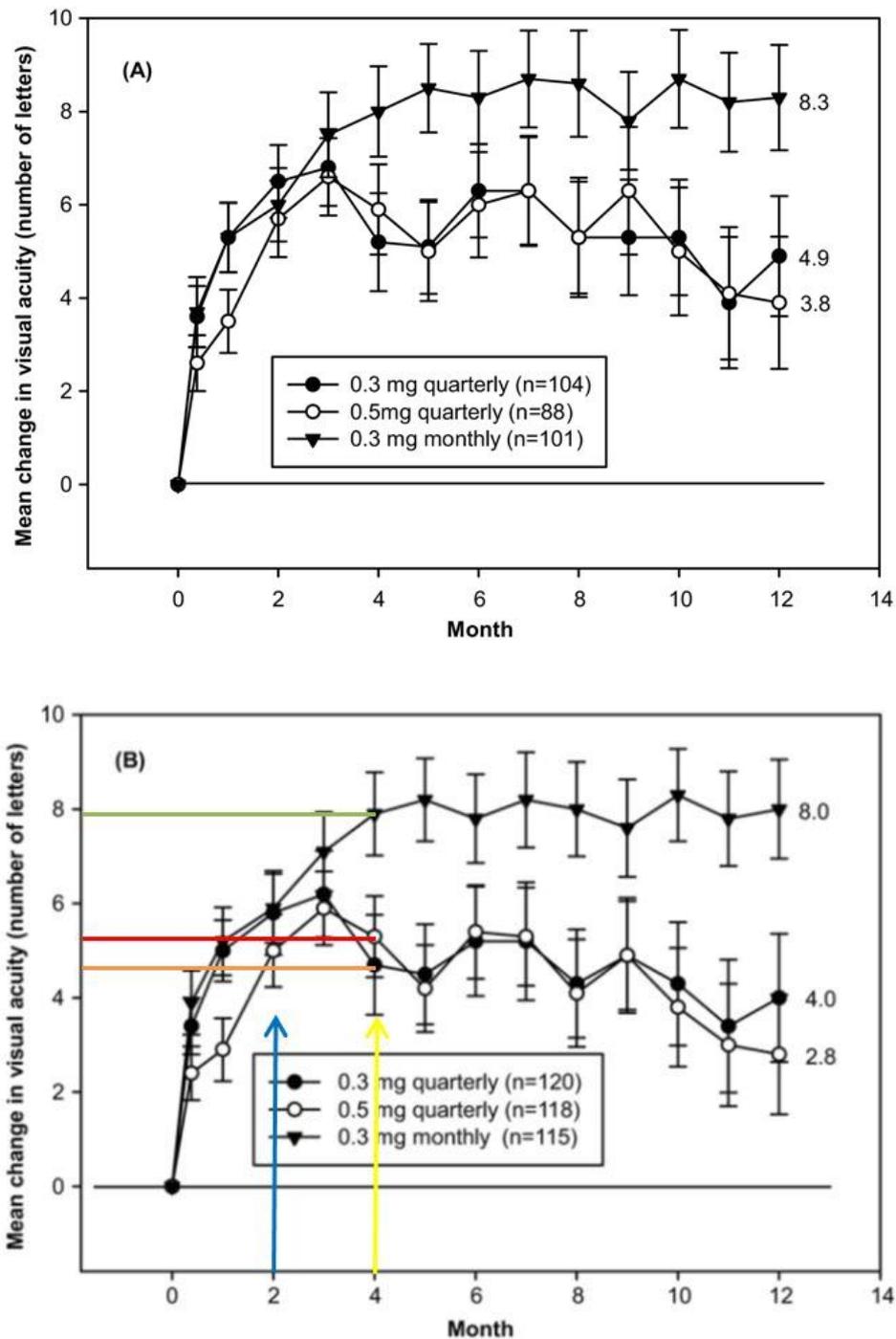


Abbildung 3-20: Mittlere Veränderung der Werte für die bestkorrigierte Sehschärfe im Vergleich zum Ausgangswert über die Zeit in der (A) PP-Population (Studienvsitede) und (B) ITT-Population (LCOF-Methode) in der EXCITE-Studie^a

^a Rote Linie: 0,5mg Ranibizumab - bestkorrigierte Sehschärfe zwei Monate nach der Aufsättigungsphase mit 3 monatlichen Injektionen; orange Linie: 0,3mg Ranibizumab - bestkorrigierte Sehschärfe zwei Monate nach der Aufsättigungsphase mit 3 monatlichen Injektionen; grüne Linie: 0,3mg Ranibizumab monatlich - bestkorrigierte Sehschärfe zum gleichen Zeitpunkt; blauer Pfeil: letzte Injektion der Aufsättigungsphase; gelber Pfeil: bezeichnet in den „quartalsweisen“ Gruppen hier den Zeitpunkt zwei Monate seit der letzten Injektion (letzte von 3 monatlichen Injektionen der Aufsättigungsphase).

Darüber hinaus wurde eine Langzeitstudie als MARINA-ANCHOR-Verlängerungsstudie mit dem Namen HORIZON durchgeführt, in der die Reduzierung der Therapiefrequenz und der Kontrollfrequenz zu einer deutlichen Verschlechterung der Sehschärfe führte (37, 70). Die Wiederbehandlung erfolgte im Ermessen des behandelnden Arztes und die Kontrollen waren initial nur alle 6 Monate und später dann alle 3 Monate vorgeschrieben, wobei die Ärzte nach ihrem Ermessen auch häufiger kontrollieren konnten.

Auch in dieser Studie kam es nach der Reduzierung der Kontrollfrequenz und der Anzahl der Injektionen (2,1 im ersten, 4,4 im zweiten und 4,7 Injektionen im dritten Jahr der HORIZON Studie) zu einem deutlichen Verlust der Sehschärfe im Vergleich zum Ausgangswert. Die Patienten, die in die HORIZON Studien eingeschlossen wurden, hatten bei Beginn der Studien (also nach 2-jähriger vorheriger Studienteilnahme) eine mittlere Sehschärfe von 9,0 Buchstaben, die in den 2 Jahren der Studien (also nach insgesamt 48 Monaten) auf 2,0 Buchstaben abgefallen ist.

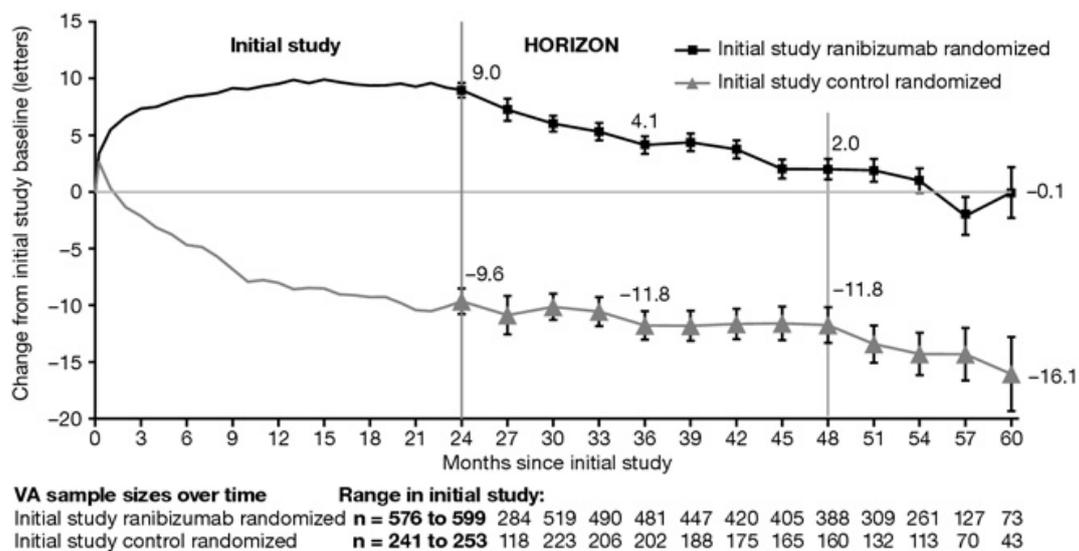


Abbildung 3-21: Mittlere Veränderung der Sehschärfe im Vergleich zum Ausgangswert über die Zeit und untergliedert nach den zu Beginn der Studie randomisierten Gruppen^a

^a Ranibizumab-Gruppe: anfänglich mit Ranibizumab behandelte Studiengruppe; Kontrollgruppe: gepoolte, mit Ranibizumab behandelte-XO und Ranibizumab-naive Gruppen; Buchstaben: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*-Buchstabenwerte. VA=Sehkraft. Vertikale Linien bezeichnen ± 1 Standardfehler des Mittelwertes. Keine Imputation fehlender Daten.

Da weder die Studien, die als Ziel eine Verlängerung der fixen Injektionsintervalle zwischen den Ranibizumab-Injektionen bei gleichzeitiger Reduktion der Verlaufskontrollen hatten (PIER, EXCITE), noch die Reduktion der Anzahl an Injektionen durch eine PRN-Behandlung (SUSTAIN, SAILOR, HORIZON) erfolgreich waren, wurden weitere Studien zur Untersuchung anderer Strategien durchgeführt. Ziel dieser Studien war wiederum die Reduktion der Anzahl an Injektionen, wobei gleichzeitig die guten Ergebnisse aus den Zulassungsstudien mit monatlichen Injektionen erreicht werden sollten.

Eine zu untersuchende Strategie lag in der Reduktion der Anzahl an Injektionen durch die Kombinationstherapie mit der PDT. Diese wurde im direkten Vergleich zur monatlichen Ranibizumab-Monotherapie untersucht. Dazu wurden zwei Studien durchgeführt – die DENALI- (Nordamerikanische Studie) und die MONT BLANC-Studie (europäische Studie). Beide Studien sollten eine Laufzeit von 2 Jahren haben, wurden aber nach einem Jahr abgebrochen, da durch die Kombinationstherapie nicht das erhoffte, oben beschriebene Ziel erreicht wurde (71, 72).

In der DENALI-Studie führte sowohl die Kombinationstherapie mit Ranibizumab 0,5mg (PRN) und PDT (mit SF +5,3 Buchstaben und RF + 4,4 Buchstaben nach 12 Monaten) als auch die monatliche Ranibizumab-Monotherapie (+8,1 Buchstaben nach 12 Monaten) zu einer Verbesserung der Sehschärfe (s. Abbildung 3-22), allerdings konnte die Nicht-Unterlegenheit (trotz 7-Buchstaben Grenze) der Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie mit Ranibizumab nach 12 Monaten nicht gezeigt werden.

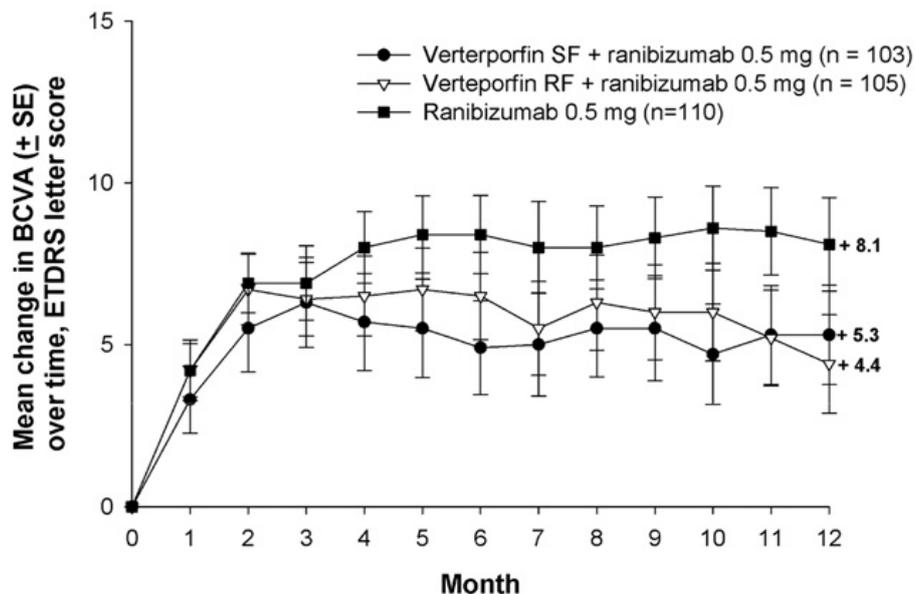


Abbildung 3-22: Mittlere Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) über die Zeit bei Patienten in der DENALI-Studie

In der MONT BLANC-Studie führte sowohl die Kombinationstherapie mit Ranibizumab PRN und PDT (+2,5 Buchstaben nach 12 Monaten) als auch die Ranibizumab PRN-Monotherapie (+4,4 Buchstaben nach 12 Monaten) zu einer Verbesserung der Sehschärfe (s. Abbildung 3-23), allerdings zeigte die Studie keinen Vorteil bei der Reduktion der Anzahl an Injektionen über 12 Monate.

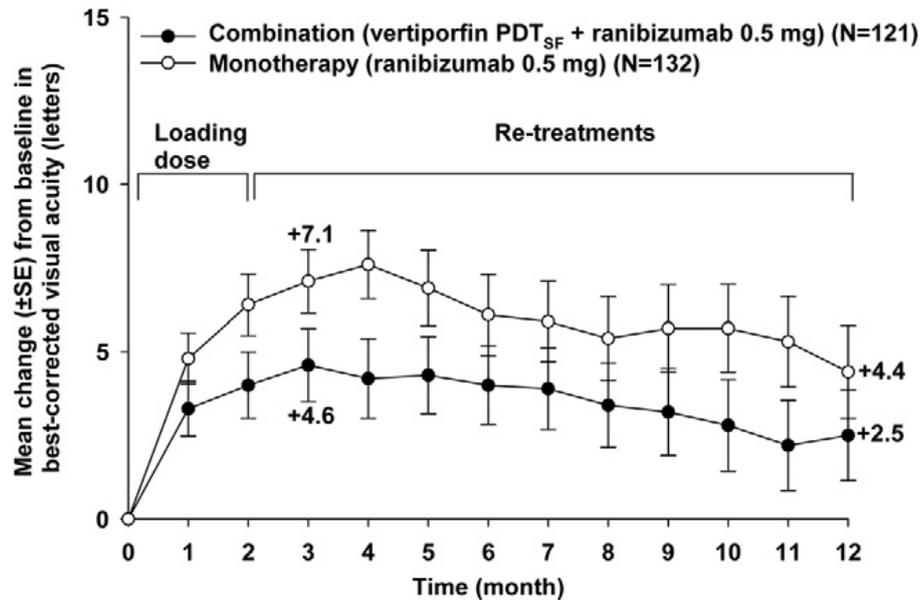


Abbildung 3-23: Mittlere Unterschiede der bestkorrigierten Sehschärfe über die Zeit für das Studienauge (FAS) in der MONT BLANC-Studie

^a PDT=photodynamische Therapie; SE=Standardfehler; SF=Standard-Fluenz

Nach diesen enttäuschenden Ergebnissen aus der DENALI und MONT BLANC Studie wurde dieser Ansatz (Ranibizumab-Kombinationstherapie mit PDT) in weiteren RCTs vom Hersteller nicht mehr verfolgt.

Die zweite Strategie war die Erhöhung der Dosis von 0,5mg auf 2mg Ranibizumab und der direkte Vergleich sowohl der PRN-Behandlungsstrategie mit monatlichen Kontrollen mit 0,5mg und 2,0mg als auch der monatlich fixen Behandlung mit 0,5mg und 2mg. Bei der dazu durchgeführten HARBOR-Studie (73) wurden hinsichtlich des primären Endpunktes (mittlere Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe in Monat 12 im Vergleich zum Ausgangswert)

- die Überlegenheit von 2mg monatlich zu 0,5mg monatlich und
- die Nicht-Unterlegenheit von 0,5mg und 2mg PRN zu 0,5mg monatlich bei einer Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 4 Buchstaben

nicht erreicht.

Die HARBOR-Studie führte ebenfalls nicht zum erhofften Ziel, eine Behandlung mit weniger als monatlichen Injektionen, die gleichzeitig die funktionellen und morphologischen Ergebnisse der monatlich fixen Ranibizumab-Therapie zeigt, erreichen zu können (73). Da weder bei 2mg Ranibizumab ein Vorteil, noch bei PRN eine Nicht-Unterlegenheit gegenüber 0,5mg Ranibizumab gezeigt werden konnte, sind vom Hersteller keine weiteren Studien geplant, die die höhere Dosierung von Ranibizumab untersuchen sollen (74).

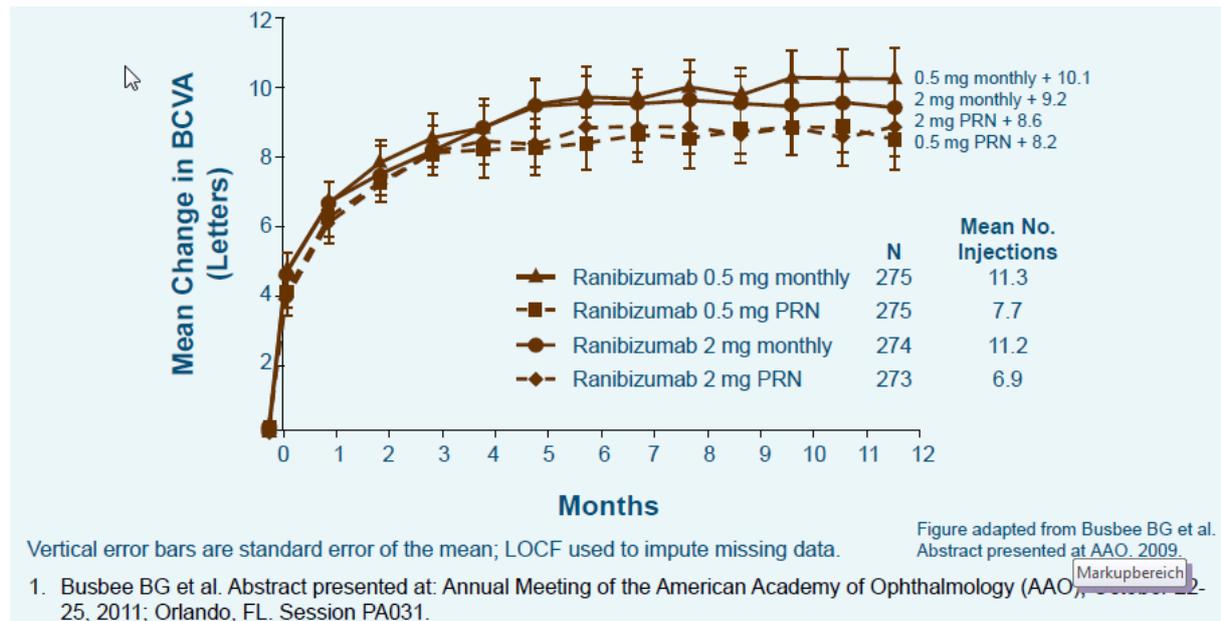


Abbildung 3-24: Mittlerer Unterschied der BCVA im Vergleich zum Ausgangswert und mittlere Anzahl an Injektionen in der HARBOR-Studie (73).

Parallel zu den durch die Hersteller (Genentech, Novartis) durchgeführten weiterführenden klinischen Studien wurden weitere, unabhängige RCTs durchgeführt, von denen in der Zwischenzeit Ergebnisse vorliegen.

So liegt mittlerweile ausreichende Evidenz vor, dass einer funktionellen Verschlechterung bei neovaskulärer AMD eine morphologische Verschlechterung vorangeht (15-17). Daher erfolgte auch in zwei unabhängig durchgeführten RCTs der Vergleich der Wirksamkeit zwischen einer in erster Linie morphologisch, aber auch funktionell getriggerten PRN-Behandlungsstrategie mit monatlichen Kontrollen und einer monatlichen Behandlung, die weiterhin als die Referenz für die bestmögliche Wirksamkeit der Therapie mit Ranibizumab gilt (2, 16, 32).

Die bis dato aggressivsten PRN-Behandlungsstrategien wurden in der CATT-Studie (36, 75) und mit wenigen Abweichungen auch in den Studien IVAN (76) und HARBOR (73) angewendet. Diese derzeit effektivste PRN-Behandlungsstrategie zeigte nach einem Jahr (primärer Endpunkt bei der CATT und HARBOR Studie, Zwischenanalyse bei der IVAN-Studie) keine einheitlichen Ergebnisse. In der CATT- und IVAN-Studie zeigte Ranibizumab mit monatlichen Kontrollen und Behandlung bei Bedarf (PRN) nach dem 1. Jahr (primärer Endpunkt bei der CATT, Zwischenanalyse bei der IVAN Studie) eine statistische Nicht-Unterlegenheit gegenüber fixen monatlichen Behandlung mit Ranibizumab (36, 75, 76).

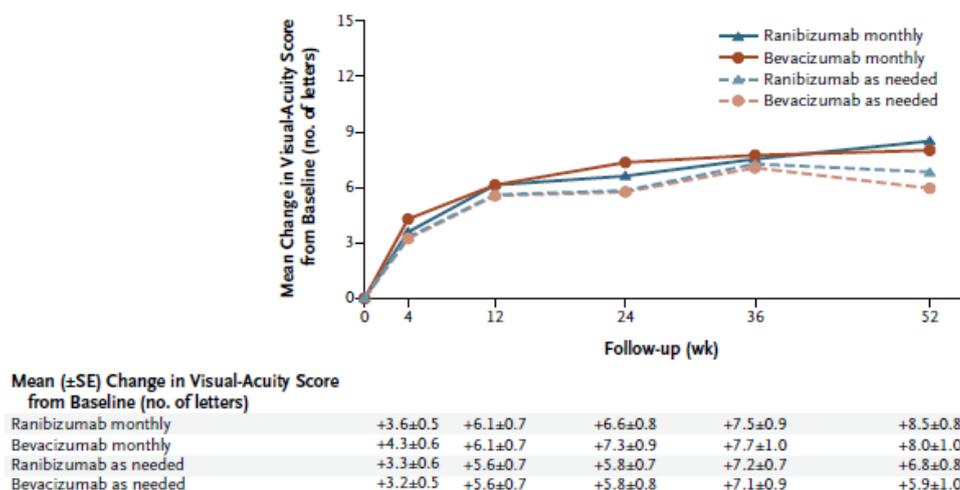


Abbildung 3-25: Mittlere Veränderung der bestkorrigierte Sehschärfe nach 52 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der CATT-Studie.

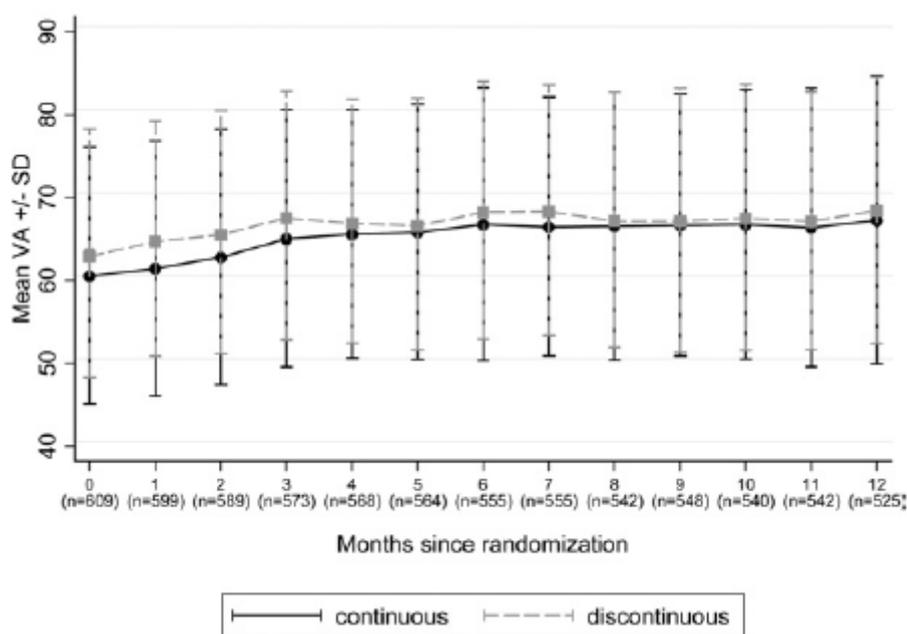


Abbildung 3-26: Mittlere Veränderung der bestkorrigierte Sehschärfe nach 52 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert in der IVAN-Studie

In der HARBOR-Studie, in der ebenfalls Ranibizumab fix-monatlich vs. Ranibizumab mit monatlichen Kontrollen und Behandlung bei Bedarf (PRN) untersucht wurde, erreichte der PRN-Behandlungsarm den primären Endpunkt nicht und war der fix-monatlichen Ranibizumab-Behandlung unterlegen (73).

Zudem ergab eine Meta-Analyse der Studienergebnisse aus dem jeweils ersten Behandlungsjahr der CATT- und IVAN-Studie, dass die Ergebnisse bei der Änderung der bestkorrigierten Sehschärfe mehr für kontinuierliche (monatliche) als für diskontinuierliche (PRN – bei Bedarf) Behandlung sprechen (s. Abbildung 3-27).

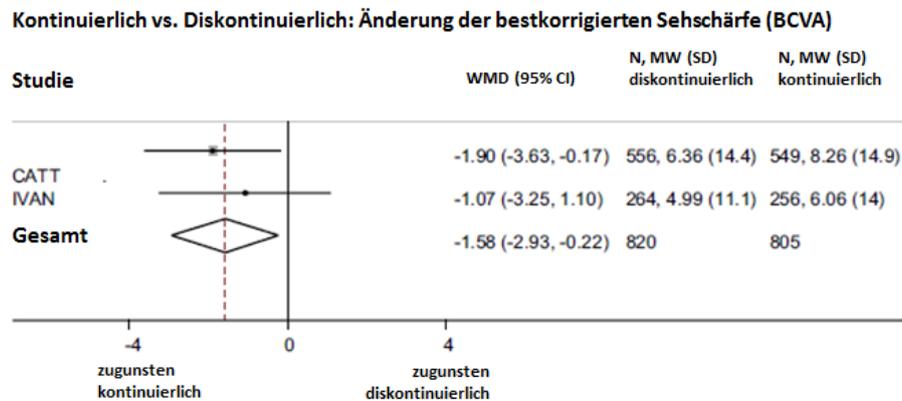


Abbildung 3-27: Meta-Analyse der 1-Jahres-Ergebnisse der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) aus den Studien CATT und IVAN (76).

Unterschiede zwischen Ranibizumab und Bevacizumab (oben) sowie zwischen kontinuierlichem (fix-monatlich) und diskontinuierlichem (monatliche Kontrollen, PRN=Behandlung bei Bedarf) Behandlungsregime (unten) bezüglich des Unterschieds der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) im Vergleich zum Ausgangswert (1. Jahr minus Ausgangswert). CATT=Comparison of AMD Treatment Trials; IVAN=Alternative treatments to inhibit VEGF in Age-related chorioidal Neovascularisation Trial; SD=Standardabweichung; WMD=gewichtete Mittelwertunterschiede

Im Gegensatz dazu wird in der gleichen Publikation im Diskussionsteil erwähnt, dass die Ergebnisse nicht signifikant waren. Allerdings beziehen sich die Autoren dabei auf unterschiedliche Nicht-Unterlegenheits-Grenzen, denn anders ist nicht erklärbar, dass die aus der gleichen Publikation stammende Abbildung 3-27 ein signifikantes Ergebnis zeigt. Einschränkend muss erwähnt werden, dass es sich bei den 1-Jahres-Ergebnissen der IVAN Studie um eine Zwischenanalyse handelt und der primäre Endpunkt erst nach 2 Jahren gemessen wird (76).

Bisher liegen nur aus der CATT Studie die langfristigen Ergebnisse (2-Jahres-Ergebnisse) vor. Über den gesamten Studienzeitraum ergab sich, dass eine der derzeit effektivsten PRN-Behandlungsstrategien nach 2 Jahren einer fixen monatlichen Behandlung mit Ranibizumab statistisch sowohl im Fall der funktionellen als auch der morphologischen Endpunkte (sekundäre Endpunkte) unterlegen ist (CATT-Studie, 2. Jahr; (36, 75); siehe Abbildung 3-28 und Abbildung 3-29).

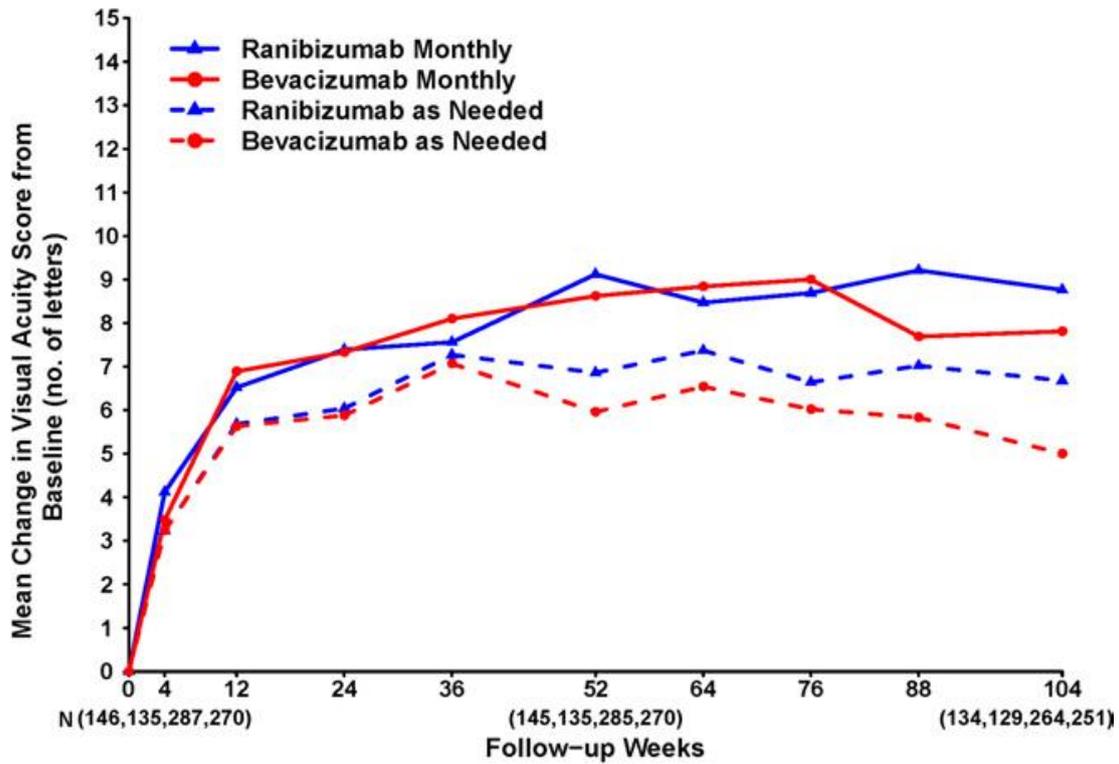


Abbildung 3-28: Mittlere Veränderung der Sehschärfe bei den mit gleichem Dosierungsregime behandelten Patienten seit Studieneinschluss über einen Zeitraum von 2 Jahren (36).

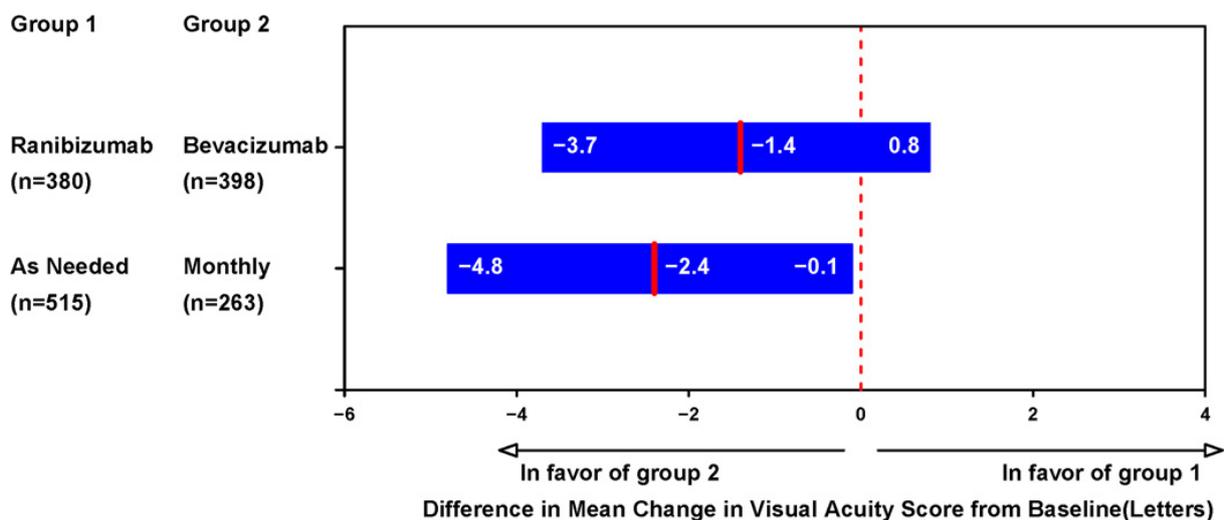


Abbildung 3-29: Unterschiede bezüglich der mittleren Veränderung der Sehkraft nach 2 Jahren sowie 95%-ige Konfidenzintervalle bei den über 2 Jahre mit gleichem Dosisregime behandelten Patienten (36).

Ein weiteres, sehr interessantes Ergebnis der CATT-Studie zeigte sich in der Gruppe der Patienten, die von einer fix-monatlichen Ranibizumab-Behandlung im 1. Studienjahr auf eine monatlich bedarfsorientierte (PRN) Behandlung mit Ranibizumab umgestellt wurden. Diese Umstellung führte zu einer signifikanten sowohl morphologischen als auch funktionellen Verschlechterung nach zwei Jahren im Vergleich zu den Patienten, die auch im zweiten Jahr nach fixem monatlichen Ranibizumab-Behandlungsschema behandelt wurden (s. Abbildung 3-30; (36)).

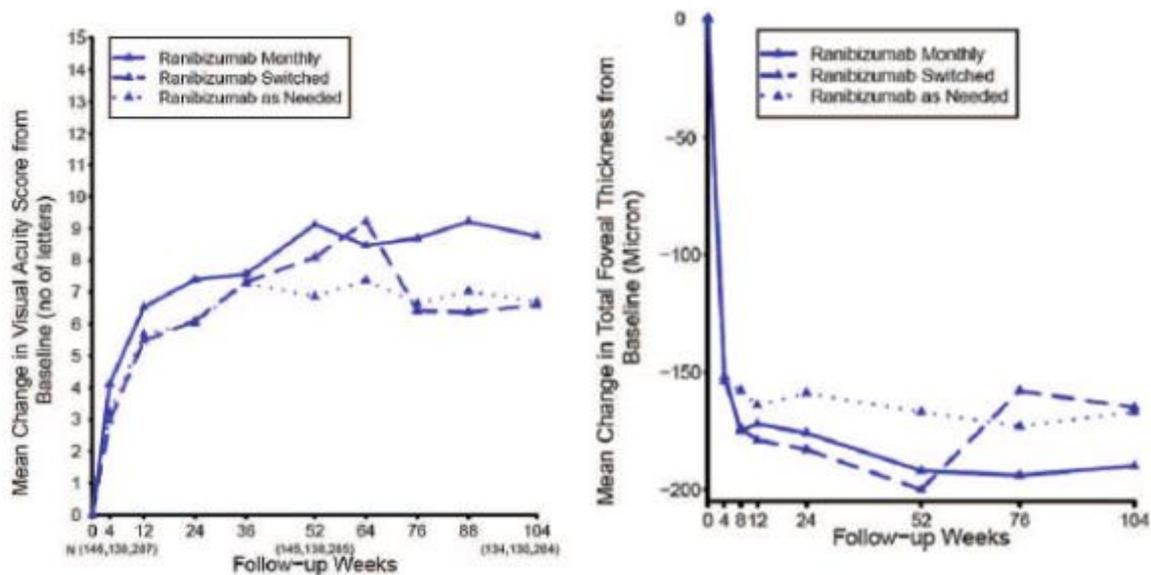


Abbildung 3-30: Mittlere Veränderung der Sehschärfe (links) und der Dicke der zentralen Netzhaut (rechts) seit Studieneinschluss über die Zeit nach Dosierungsregime innerhalb der Behandlungsgruppe Ranibizumab (36).

Diese drei Studien sind derzeit die einzigen RCTs (mit insgesamt fast 3.000 Patienten) von denen Ergebnisse vorliegen, in denen Ranibizumab monatlich fix vs. Ranibizumab mit monatlichen Kontrollen und Injektionen bei Bedarf nach morphologischen und funktionellen Wiederbehandlungskriterien direkt verglichen wurde.

Therapieempfehlung der deutschen Fachgesellschaften

Die deutschen ophthalmologischen Fachgesellschaften (DOG, RG und BVA) empfehlen bei neovaskulärer AMD initial eine Aufsättigungsphase mit 3 monatlichen Injektionen gefolgt von einem PRN Behandlungsschema mit monatlichen Kontrollen. Dieses PRN Behandlungsschema basiert – anders als die zugelassene Anwendung – in erster Linie auf morphologischen Kriterien nach dem Prinzip „Morphologie vor Funktion“.

Die Empfehlung besagt auch, dass bei einer Wiederbehandlung nicht nur eine, sondern direkt drei Injektionen im monatlichen Abstand verabreicht werden sollen (s. Abbildung 3-31), und unterscheidet sich auch dadurch vom zugelassenen Wiederbehandlungsschema. Gleichzeitig enthält diese Empfehlung damit bei jeder Wiederbehandlung fixe Elemente in Form von „3er fix-monatlichen Injektionsblocks“ (16, 17).

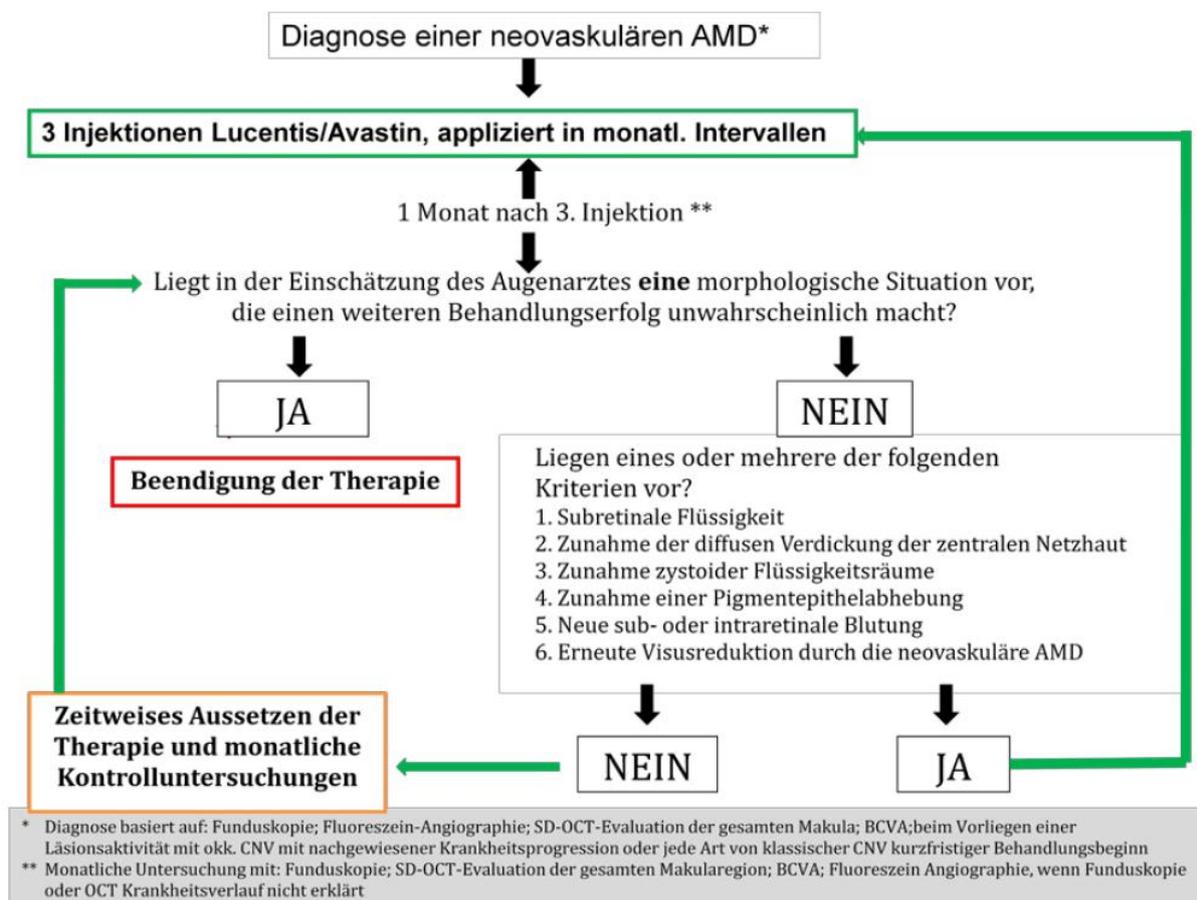


Abbildung 3-31: Behandlungsalgorithmus zur Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären AMD, DOG Stellungnahme 2010/2012

Die Umsetzung dieser Empfehlung in der Versorgungsrealität scheint allerdings mit großen Problemen verbunden, wie die neusten Ergebnisse aus den Versorgungsforschungsstudien WAVE und AURA zeigen. Die Mehrheit der Patienten erhält zwar die Initialtherapie mit 3 monatlichen Injektionen, allerdings werden danach die monatlichen Kontrollen nicht eingehalten und Injektionen in irregulären Abständen verabreicht, was dazu führt, dass sich die funktionellen Ergebnisse nach einem Jahr wieder auf dem Ausgangsniveau befinden und nach 2 Jahren unter dem Ausgangswert liegen (53, 54).

Zusammenfassung

Alle klinischen Versuche, die Injektionszahl und/oder die Anzahl an Verlaufskontrollen mit Ranibizumab zu reduzieren, sei es durch unterschiedliche PRN-Schemata, durch verlängerte fixe Injektionen, durch eine erhöhte Einzeldosis oder durch Kombination mit PDT, und dabei gleich gute funktionelle und morphologische Ergebnisse wie mit monatlich verabreichtem Ranibizumab zu erzielen, waren bisher auf die Dauer nicht erfolgreich. Die aggressivsten reaktiven (PRN-) Behandlungsregime wie in CATT und IVAN erreichen trotzdem gute Ergebnisse, wenn man bedenkt, dass die Anzahl der Injektionen reduziert werden konnte, allerdings war das nur unter der strikten Einhaltung der monatlichen Kontrollen und strengsten morphologischen Wiederbehandlungskriterien möglich. Die HARBOR-Studie zeigte das Gegenteil, monatlich PRN war fix-monatlich nach einem Jahr unterlegen.

Die CATT- und IVAN-Studien zeigten nach einem Jahr keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen monatlich PRN und fix-monatlich. Die langfristigen Ergebnisse liegen nur von der CATT-Studie vor und zeigen im Gegensatz zu den Ergebnissen nach einem Jahr, dass PRN der fix-monatlichen Behandlung unterlegen ist. Die Wirksamkeits-Ergebnisse der ANCHOR- und der MARINA-Studien mit fix-monatlichen Injektionen konnten mit keinem anderen getesteten Behandlungsschema in RCTs auf die Dauer erreicht werden.

Damit bestätigt sich, dass Ranibizumab bei monatlicher Anwendung – wie in den Studien MARINA und ANCHOR durchgeführt – langfristig (über 2 Jahre) die beste Wirksamkeit und die besten morphologischen Ergebnisse erzielt (16, 36). Trotzdem wird Ranibizumab derzeit gemäß Label nach der initialen fix monatlichen Behandlungsphase bis zum erstmaligen Erreichen des alleine Visus-basierten Stabilitätskriteriums ausschließlich nach Bedarf – und das bedeutet erst bei Verlust der Sehschärfe – verabreicht. Berechnungen der EMA zufolge sind damit durchschnittlich 8,4 Injektionen im ersten Jahr zu erwarten (59, 61).

Status quo der Versorgungssituation

Für Patienten mit neovaskulärer AMD ist der optimale Zugang zu Therapie und Versorgung von besonderer Wichtigkeit für einen positiven Einfluss auf den Krankheitsverlauf.

Wie beschrieben sollen die Patienten derzeit gemäß Label nach einem bedarfsorientierten Schema mit Ranibizumab behandelt werden, das zwar monatliche Kontrollen, aber Injektionen jeweils nur bei einer Verschlechterung der Sehfähigkeit vorsieht.

Die deutschen ophthalmologischen Fachgesellschaften (DOG, RG und BVA) empfehlen bei neovaskulärer AMD initial eine Aufsättigungsphase mit 3 monatlichen Injektionen gefolgt von einem PRN Behandlungsschema mit monatlichen Kontrollen. Dieses PRN Behandlungsschema basiert – anders als die zugelassene Anwendungsempfehlung – in erster Linie auf morphologischen Kriterien nach dem Prinzip „Morphologie vor Funktion“. Die Empfehlung besagt auch, dass bei einer Wiederbehandlung nicht nur eine, sondern direkt drei Injektionen im monatlichen Abstand verabreicht werden sollen (Abbildung 3-31), und unterscheidet sich auch dadurch vom zugelassenen Wiederbehandlungsschema. Beide Empfehlungen beinhalten monatliche Kontrollen. Die Umsetzung der Label-Vorschrift oder der Empfehlung der deutschen ophthalmologischen Fachgesellschaften (DOG, RG und BVA) ist in der Versorgungsrealität allerdings mit großen Problemen verbunden, wie die neusten Ergebnisse aus Versorgungsforschungsstudien WAVE und AURA zeigen (53, 54). In der Versorgungsrealität scheinen die meisten Patienten die initiale Therapie mit 3 monatlichen Injektionen zu bekommen, allerdings wurden danach die Kontrollen unregelmäßig und in größeren als monatlichen Abständen (in der AURA Studie im Durchschnitt alle 2 Monate) durchgeführt und insgesamt deutlich weniger Injektionen gegeben als das bis September 2011 gültige Ranibizumab Label vorsah bzw. als nach den klinischen Studien wie CATT und IVAN zu erwarten wäre. Diese führte dazu, dass die initial gewonnene Sehschärfe nach einem Jahr sowohl in der WAVE- als auch in der AURA-Studie verloren ging und etwa auf dem Ausgangswert vor dem Beginn der Behandlung zurückgekehrt war. Die Ergebnisse aus der AURA-Studie zeigen zusätzlich, dass im zweiten Jahr noch weniger Kontrollen und Injektionen als im ersten Jahr durchgeführt wurden und die Sehschärfe weiter abgefallen ist. Außerdem kamen im zweiten Jahr deutlich weniger Patienten zur Kontrolle.

Unterversorgung von Patienten mit neovaskulärer AMD

Die bei einer Behandlung mit Ranibizumab erforderlichen monatlichen Kontrollen und der nicht planbare Injektionsalgorithmus können vor allem für ältere Menschen – die primär von dieser Krankheit betroffen sind – eine große Belastung darstellen (53). Neben einem Endophthalmitisrisiko in Zusammenhang mit der intravitrealen Injektion (32, 34, 77-79) hat sich gezeigt, dass die (bisher) monatliche, lebenslang fortzuführende Behandlung belastend für den Patienten, deren Angehörige und Betreuer, die Ophthalmologen und das Gesundheitssystem ist (80, 81).

Obwohl die monatliche Behandlung mit Ranibizumab, wie oben beschrieben, als derzeit wirksamste Therapieform anerkannt ist, wird sie in der alltäglichen Praxis in Deutschland nicht angewendet – auch nicht in Ländern, in denen diese Behandlungsform den Vorgaben entspricht (z. B. in den USA; (16)). Die Kontrollen und Injektionen werden stattdessen in zeitlich größeren und unregelmäßigen Abständen durchgeführt, um die damit verbundene Belastung für den Patienten zu mindern. Häufig sind die monatlichen Arztbesuche aus logistischen oder Krankheitsgründen für den Patienten nicht einhaltbar oder Patienten erleben Schwierigkeiten bei der Kostenerstattung. Die daraus resultierende unregelmäßige Behandlung kann zu einer deutlich eingeschränkten Wirksamkeit führen (81-83).

Für den optimalen Behandlungserfolg ist gerade bei einer chronischen Erkrankung wie der neovaskulären AMD die Compliance des Patienten von entscheidender Bedeutung. Entsprechend den Angaben der WHO erreichen im Durchschnitt nur 50 % der Patienten eine gute Compliance in der Behandlung der AMD (84). Die schlechte Compliance führt zu einer Unterversorgung der an AMD erkrankten Patienten und diese zieht unweigerlich schlechtere Behandlungserfolge nach sich.

Ein suboptimaler Zugang zu Therapie und Versorgung bei neovaskulärer AMD hat nicht nur eine Verschlechterung der Sehfähigkeit und einen damit einhergehenden Verlust an Selbstständigkeit und Lebensqualität zur Folge, sondern zieht auch erhebliche finanzielle Auswirkungen nach sich (53).

Neue Therapien, die mindestens gleich gute Behandlungsergebnisse zeigen, aber weniger häufige Anwendungen und Kontrollen erfordern und damit die Compliance der Patienten erhöhen, waren bislang nicht verfügbar. Ein Bedarf für solche neuen Therapien in Deutschland wurde bereits in Publikationen identifiziert (53, 85).

In Deutschland wurden mehrere Studien durchgeführt, die zeigen, dass die Therapieerstattung durch die Krankenkassen erst nach Neuauftreten der Aktivitätszeichen erfolgt (2, 53, 81, 86). Die Injektionen werden erst nach Feststellung des Therapiebedarfs beantragt, und auch die Behandlung wird erst nach Zusage der Erstattung durch den Kostenträger begonnen, wodurch es zu zeitlichen Verzögerungen zwischen der Feststellung des Therapiebedarfs und dem Beginn der Therapie kommt. Diese zeitliche Verzögerung führt zu unwiederbringlichen Schäden der Netzhaut und resultiert langfristig in schlechteren funktionellen Ergebnissen (2, 86, 87).

Die Schlussfolgerung ist, dass die jetzige Behandlungs- und Erstattungssituation in Deutschland nicht dem chronischen Charakter der neovaskulären AMD entspricht und in einer gesundheitsökonomischen Betrachtung ggf. sogar als Kosten-ineffizient zu betrachten ist. Daher ist es umso wichtiger, Patienten mit neovaskulärer AMD einen kontinuierlichen und langfristig proaktiven Zugang zur Therapie zu ermöglichen, um die Aktivität der Erkrankung langfristig unter Kontrolle und somit auch die funktionellen Ergebnisse einer Anti-VEGF-Therapie langfristig erhalten zu können, wie dies ebenfalls bei anderen chronischen Erkrankungen der Fall ist. Das eindeutige und mit höchster Evidenz belegte Behandlungsschema von Aflibercept kann dazu einen wesentlichen Beitrag leisten.

Versorgung der Patienten mit neovaskulärer AMD mit Ranibizumab im Alltag

Die Aussage, dass die Versorgung der Patienten mit neovaskulärer AMD suboptimal ist, wird zusätzlich durch die Ergebnisse aus zwei nicht-interventionellen Beobachtungsstudien (NIS) gestützt – die WAVE- und die AURA-Studie. Bei der WAVE-Studie handelt es sich um eine prospektive in Deutschland durchgeführte NIS mit 3.470 AMD-Patienten (53). Da BAYER zur Versorgungssituation der Patienten mit neovaskulärer AMD in Deutschland nur wenige Daten aus der WAVE-Studie vorlagen, führte BAYER eine eigene – die AURA-Studie – durch, um mehr über die Versorgungssituation zu erfahren (54).

Beide nicht-interventionellen Studien ergaben einheitlich, dass die in klinischen Studien mit Ranibizumab im PRN-Behandlungsschema gezeigten positiven Effekte in der Therapie der neovaskulären AMD mit Ranibizumab unter den alltäglichen Praxisbedingungen nicht reproduzierbar waren (53, 54, 81).

Beide Studien zeigten, dass sich der Visus nach einem Jahr trotz einer Therapie mit Ranibizumab sogar geringfügig verschlechtert hat (54, 88); im zweiten Jahr nahm diese Verschlechterung noch weiter zu (54). Dies ist in erster Linie einer unregelmäßigen, nicht-kontinuierlichen (PRN-) Therapie zuzuschreiben, bei der eine Behandlung erst dann erfolgt, wenn eine morphologische und/oder klinisch-funktionelle Verschlechterung bereits eingetreten ist. Der reaktive Therapieansatz mit damit verbundenen monatlichen Pflichtkontrollen scheint bei einer chronisch-progredienten Erkrankung wie der neovaskulären AMD, die über viele Jahre behandelt werden muss, im Versorgungsalltag keine optimale Lösung darzustellen – denn schon alleine die monatlichen Kontrollen finden in der Versorgungsrealität nicht im erforderlichen Umfang statt.

Ähnliche Ergebnisse wurden auch in weiteren NISen aus anderen europäischen Ländern beobachtet (HELIOS Niederlande, HELIOS Belgien, NIS Schweden; (88)). In Frankreich wurde ebenfalls in einer nicht-interventionellen Studie (LUMIERE-Studie) festgestellt, dass sich keiner der beobachteten Patienten über den Zeitraum von einem Jahr monatlichen Kontrollen (definiert als Kontrolle alle 30 Tage ± 7 Tage) unterzogen hat. Nur 4,4% der Patienten hatten ihre Kontrollen halbwegs regelmäßig (definiert als Kontrolle alle 37 Tage ± 14 Tage) wahrgenommen. Im Durchschnitt wurden im ersten Jahr 8,6 ($\pm 2,0$) Kontrollen durchgeführt und 5,1 ($\pm 2,1$) Injektionen verabreicht. Nach einem Jahr hatten die beobachteten Patienten eine mittlere Sehschärfe von +3,2 ($\pm 14,8$) Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert. Die Autoren stellen auch hier fest, dass die Ergebnisse nicht den Ergebnissen aus klinischen Studien entsprechen, da die monatlichen Kontrollen in der klinischen Praxis nicht eingehalten wurden (89).

In der prospektiven WAVE-Studie mit 3.470 AMD-Patienten hatten die Patienten zu Studienbeginn (Baseline) im Durchschnitt eine BCVA von 48,8 (SD $\pm 18,7$) Buchstaben. Nach 12 Monaten, in denen im Durchschnitt 4,34 (SD $\pm 1,9$) Injektionen gegeben wurden, sank die BCVA im Mittel auf 48,0 ($\pm 11,7$) Buchstaben (s. Tabelle 3-8).

Generell wurden in der WAVE-Studie deutlich weniger Ranibizumab-Injektionen verabreicht als in den Zulassungsstudien bzw. in den PRN-Studien mit derzeit strengster PRN-Behandlungsstrategie (36, 75, 76). Nach einem Jahr entsprach die mittlere Sehschärfe etwa der Ausgangssehschärfe bzw. lag numerisch darunter, was ein deutlich schlechteres Ergebnis im Vergleich zu den Ergebnissen der MARINA-/ANCHOR- oder CATT-/IVAN-Studien darstellt.

Bei der AURA-Studie handelt es sich um eine retrospektive NIS, an der 8 Länder (Deutschland, Frankreich, Irland, Italien, Kanada, Niederlande, UK, Venezuela) teilnahmen. Die Ergebnisse der deutschen AURA-Studie, die 454 Patienten aus 30 Zentren deutschlandweit einschloss und die Daten zu den Patienten über einen Zeitraum von bis zu 2,5 Jahren zwischen Januar 2009 und Ende August 2011 retrospektiv erfasste, liegen BAYER bereits vor (54).

Die AURA-Studie bestätigt die Ergebnisse der WAVE-Studie bezüglich der Anzahl der Injektionen: Im ersten Jahr wurden im Mittel 4,3 und im 2. Jahr nur 1,3 Injektionen verabreicht (s. Abbildung 3-32).

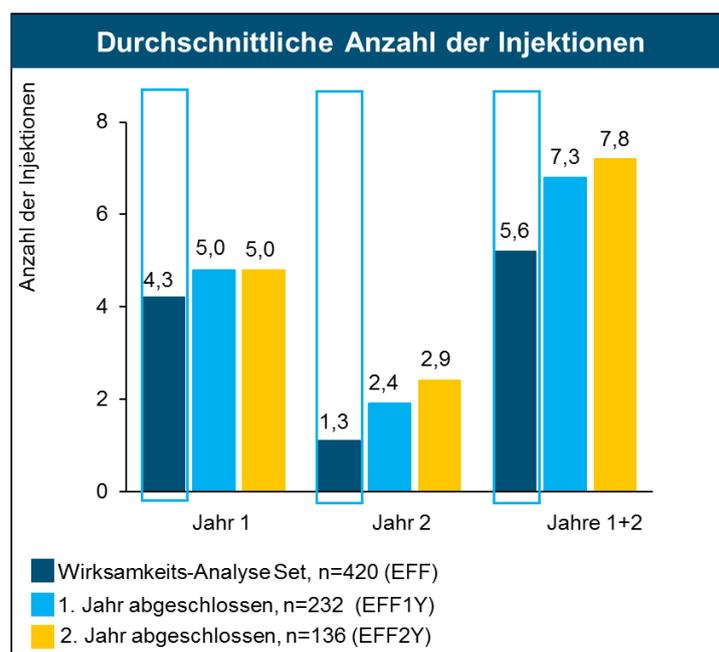


Abbildung 3-32: Durchschnittliche Anzahl der Injektionen in der AURA Studie (deutsche Kohorte)

Im ersten Beobachtungsjahr wurden insgesamt 7,8 (SD: $\pm 3,7$) Arztbesuche (d. h. Injektionen, Verlaufs- oder Nachuntersuchungen) und 3,1 (SD: $\pm 4,1$) im zweiten Jahr dokumentiert (s. Abbildung 3-33).

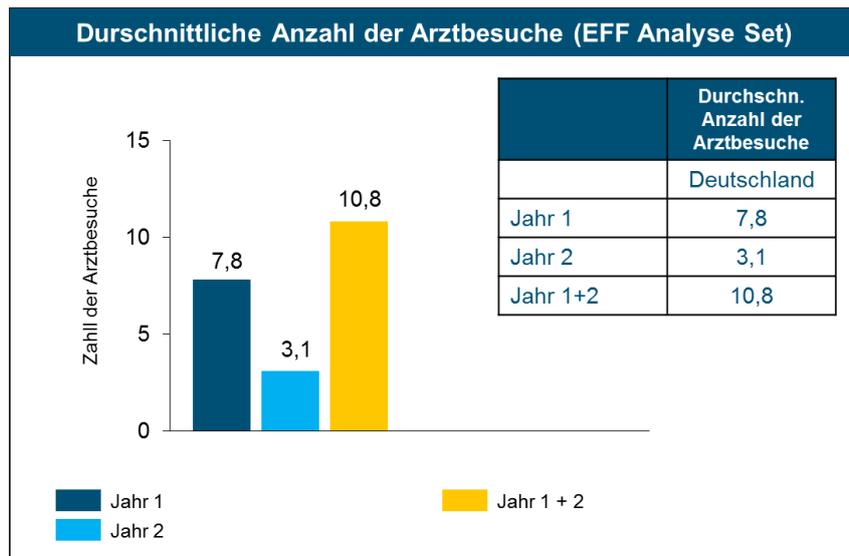


Abbildung 3-33: Durchschnittliche Anzahl der Arztbesuche (alle Termine: Injektionstermine, Kontrolltermine und Post-Injektions-Kontrollen) in der AURA Studie (deutsche Kohorte, EFF Analyse Set, n=420)

Die Anzahl der durchgeführten Sehtests und OCT-Untersuchungen lag deutlich darunter. Im ersten Jahr wurden 5,3 (SD: $\pm 3,6$) Sehtests und lediglich 2,1 (SD: $\pm 2,5$) OCT-Untersuchungen und im zweiten Jahr 2,4 (SD: $\pm 3,4$) Sehtests und 1,4 (SD: $\pm 2,3$) OCT-Untersuchungen durchgeführt. Die Baseline-BCVA betrug 52,9 (SD: $\pm 17,4$) Buchstaben. Nach 12 Monaten verloren die Patienten 1,4 (SD: $\pm 16,0$) Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert und nach 24 Monaten 2,4 (SD: $\pm 16,0$) Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert (s. Abbildung 3-34).

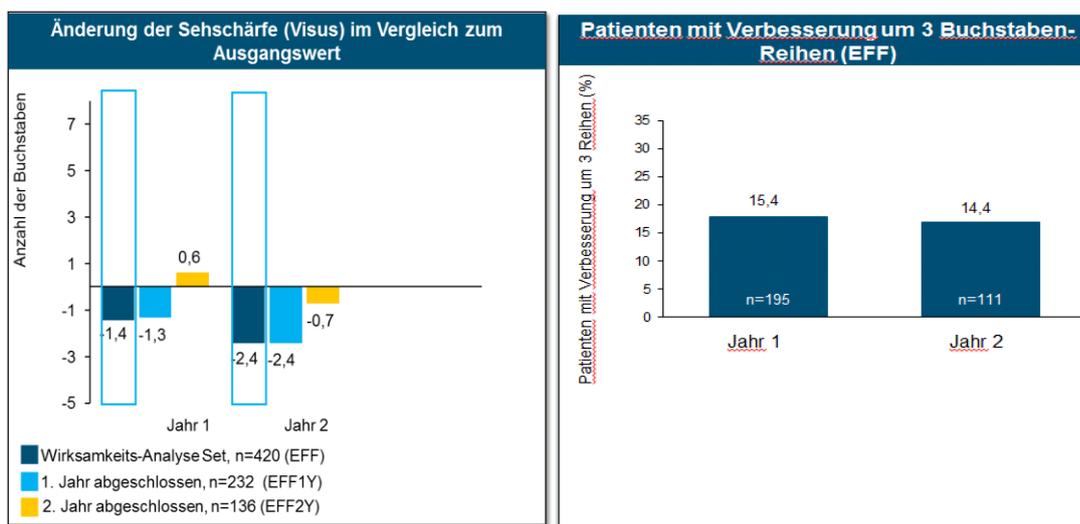


Abbildung 3-34: Änderung der Sehschärfe im Vergleich zum Ausgangswert (links) und % Anteil der Patienten mit Verbesserung um 3 Buchstaben-Reihen nach Anzahl der Injektionen (rechts) in der AURA-Studie (deutsche Kohorte, EFF Analyse Set, n=420) sowie in der CATT- und VIEW-Studien (deskriptive Darstellung)^a

^a In den Patientengruppen mit <5 und 5-7 Injektionen befand sich zwar die Mehrheit der Patienten, dennoch schloss von diesen nur ein Bruchteil das 1. und 2. Jahr ab (s. geringe Patientenzahl [n] in beiden Gruppen). Die Ergebnisse in diesen beiden Gruppen sind demnach kritisch zu betrachten. In der Patientengruppe mit >7 Injektionen haben relativ gesehen mehr Patienten die Behandlung abgeschlossen (n ist nur minimal geringer als bei Baseline), sodass diesen Ergebnissen eine höhere Aussagekraft beizumessen ist.

Dieser Unterschied war im Vergleich zum Ausgangswert in der AURA-Studie statistisch nicht signifikant. Im Vergleich zu den besten Ranibizumab-Ergebnissen aus den klinischen Studien werden in der Versorgungspraxis offensichtlich deutlich schlechtere Ergebnisse erreicht, wie auch die AURA-Studie zeigt. Auch wenn man sich die Änderung der mittleren Sehschärfe in Abhängigkeit von der Anzahl der Injektionen anschaut, wird in der AURA-Studie der chronische Charakter der AMD erkennbar. In der Sub-Gruppe der Patienten, die mehr als 7 Injektionen erhalten haben, betrug die Sehschärfe bei bedarfsorientierter Behandlung lediglich +0,8 (SD: ±13,8) Buchstaben nach einem Jahr und +0,3 (SD: ±15,5) Buchstaben nach zwei Jahren im Vergleich zum Ausgangswert (s. Abbildung 3-35).

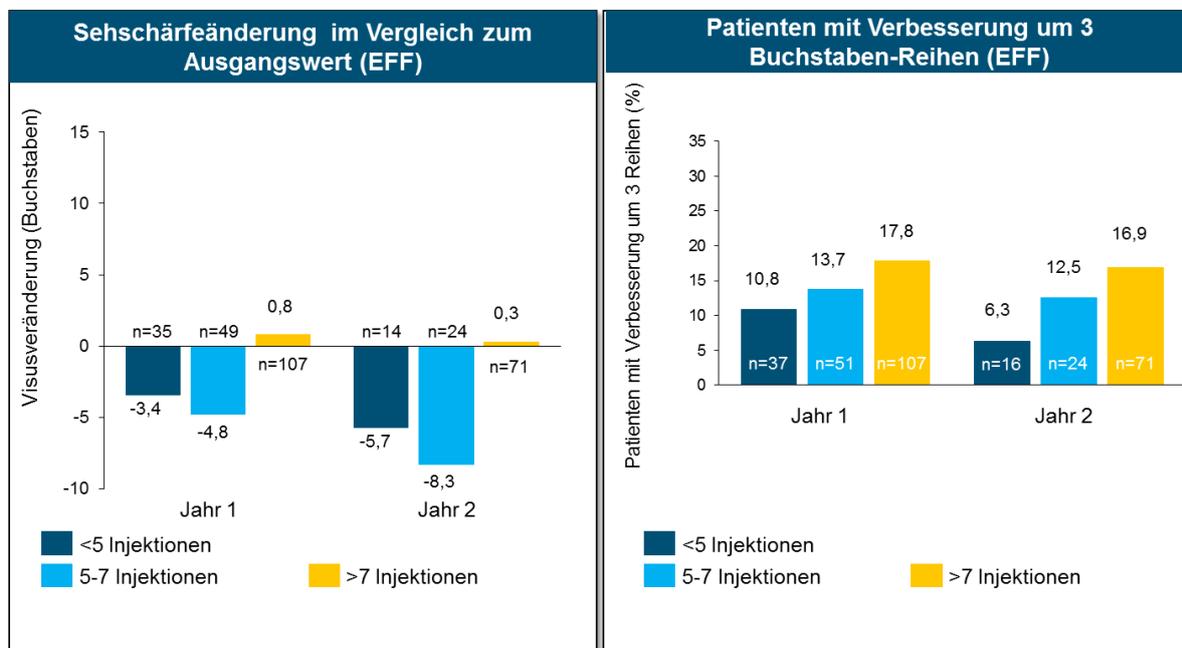


Abbildung 3-35: Änderung der Sehschärfe im Vergleich zum Ausgangswert nach Anzahl der Injektionen (links) und % Anteil der Patienten mit Verbesserung um 3 Buchstaben-Reihen nach Anzahl der Injektionen (rechts) in der AURA-Studie (deutsche Kohorte, EFF Analyse Set, n=420)

Dies scheint insbesondere daran zu liegen, dass die bei der Behandlung mit Ranibizumab monatlichen Pflichtkontrollen mit entsprechenden OCT-Untersuchungen in der Versorgungsrealität nach der Initialphase nicht mehr erfolgen, sondern sowohl Kontrollen als auch Injektionen in irregulären Abständen und viel zu selten durchgeführt werden. Hierdurch kommt es zu unwiederbringlichen Schäden, trotz einer vergleichsweise relativ hohen Anzahl an Injektionen.

Dies spricht dafür, dass bei der neovaskulären AMD eine kontinuierliche Behandlung mit regelmäßigen Injektionsintervallen in der Praxis eher zu einer besseren Versorgung und damit besseren Ergebnissen führen als ein bedarfsorientierter Ansatz mit monatlichen Verlaufskontrollen.

Die AURA-Studie zeigte, dass der mittlere Abstand zwischen den ersten 3 Injektionen annähernd einen Monat betrug, dieser Abstand aber im weiteren Verlauf unregelmäßig wurde und in der Regel länger als einen Monat betrug (Abbildung 3-36).

Dies bedeutet, dass die Mehrheit der beobachteten Patienten zwar wie erforderlich die initiale Aufsättigungsphase mit 3 monatlichen Ranibizumab Injektionen erhält, aber anschließend nicht so regelmäßig kontrolliert und behandelt wird wie empfohlen, was zu den suboptimalen Ergebnisse in der AURA-Studie geführt hat (54, 85). Es zeigt sich aber auch, dass – wie in den deutschen Empfehlungen beschrieben und durch die Erstattungspraxis vieler Krankenkassen gestützt – eine Wiederbehandlung dann überwiegend in 3er-Blöcken erfolgte.

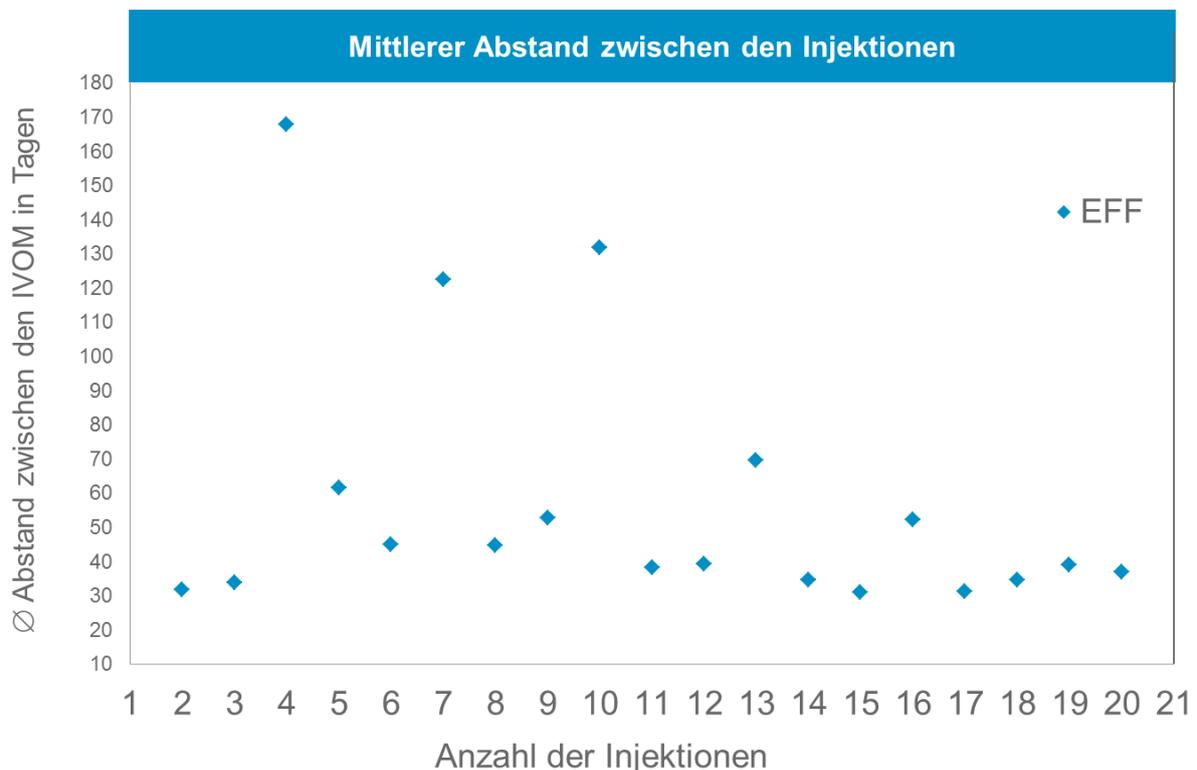


Abbildung 3-36: Mittlerer Abstand zwischen den Injektionen in Tagen in der AURA-Studie über die gesamte Beobachtungsdauer (deutsche Kohorte, EFF Analyse Set, n=420)

In einer weiteren AURA-Analyse wurden die deutsche und französische Kohorte zusammen ausgewertet² und die Analyse zeigte ähnliche Ergebnisse wie die deutsche Kohorte alleine. In diese Analyse wurden insgesamt 943 Patienten eingeschlossen. Die Patienten, von denen zu Beginn der Beobachtung keine Visuswerte vorlagen, wurden in der Analyse nicht berücksichtigt. Schlussendlich wurden 788 Patienten in dieser Analyse ausgewertet (375 aus Frankreich und 413 aus Deutschland). Dabei zeigten sich folgende wesentlichen Ergebnisse (54):

- Die mittlere Sehschärfe (Buchstaben-Score) zu Beginn der Studie lag bei 53,6 (SD: 18,7) Buchstaben.
- Die mittlere Anzahl der Injektionen betrug 5,1 (SD: 2,1) im ersten Jahr und 7,7 (SD: 4,2) im zweiten Jahr.
- Nach 12 Monaten hatten die Patienten 0,3 (SD: 17,5) Buchstaben und nach 24 Monaten 1,8 (SD: 16,0) Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert verloren.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der WAVE- und AURA-Studien, dass die für die Behandlung mit Ranibizumab notwendigen monatlichen Verlaufskontrollen im Versorgungsalltag offensichtlich nicht implementiert werden konnten. Dies führt zu deutlich schlechteren funktionellen und morphologischen Ergebnissen im Vergleich zu den Ergebnissen der Zulassungsstudien (54).

Tabelle 3-8: Übersicht zur Änderung der Sehschärfe bei Patienten mit AMD aus nicht-interventionellen Studien (NIS) verschiedener Länder (88)

	WAVE Deutschland N=3.470	HELIOS Niederlande N=243	HELIOS Belgien N=253	Schweden N=471
Patienten in der Studie nach 12 Monaten	N=2.587	N=205	N=178	N=370
Sehschärfe (ETDRS-Buchstaben werte), Anfangswerte (Mittelwert, \pm SD)	48,8 (\pm 18,7)	45,1 (\pm 21,5)	56,3 (\pm 14,2)	58,3 (\pm 12,2)
Sehschärfe (ETDRS-Buchstaben werte) nach 12 Monaten (Mittelwert, \pm SD)	48,0 (\pm 11,7)	50,7 (\pm 24,0)	58,8 (\pm 17,9)	59,3 (\pm 16,2)
Mittlere Anzahl an Injektionen, alle Patienten (Mittelwert, \pm SD)	4,3 (\pm 1,9)		5,0 (\pm 2,1)	
Mittlere Anzahl an Injektionen, Patienten mit 12 abgeschlossenen Behandlungsmonaten (Mittelwert, \pm SD)		5,5 (\pm 2,3)		4,7 (\pm 1,6)

² Die Auswertung der weiteren teilnehmenden Länder steht noch aus.

PRN-Schemata in anderen chronischen Erkrankungen

Auch außerhalb der Augenheilkunde gibt es zahlreiche in ihrer epidemiologischen Bedeutung und Patientenrelevanz vergleichbare chronische Erkrankungen, bei denen

- aus Gründen einer besseren Anpassung der medikamentösen Behandlung an das Vorliegen der jeweiligen Krankheitssymptome (z. B. Protonenpumpenhemmer bei gastroösophagealer Refluxkrankheit, Tramadol bei chronischem Schmerz, Rituximab bei rheumatoider Arthritis oder nicht-steroidale Entzündungshemmer bei ankylosierender Spondylitis),
- zum Erreichen eines ausgewogeneren Nutzen-Risiko-Verhältnisses (z. B. Infliximab bei ankylosierender Spondylitis, Morbus Crohn und Psoriasis) oder
- aufgrund einer hohen budgetären Bedeutung (z. B. Infliximab aufgrund des chronischen Charakters der indizierten Erkrankungsbilder)

der Versuch unternommen wurde, mit einem bedarfsorientierten Dosierungsschema zu behandeln.

In einem von BAYER durchgeführten Literaturreview (90) wurden Indikationen gesucht, in denen mit der gleichen Therapieoption ein bedarfsorientiertes gegen ein regelmäßiges Behandlungsschema direkt hinsichtlich Patienten-relevanter Endpunkte miteinander verglichen wurde. Trotz Einschluss von Studien geringerer Evidenz (einschließlich retrospektiver Studien, Kohorten- und Beobachtungsstudien) konnte – außer für milde Formen einer gastroösophagealen Refluxkrankheit – keine einzige chronische Erkrankung mit relevanter epidemiologischer oder gesundheitspolitischer Bedeutung gefunden werden, bei der ein bedarfsorientiertes Behandlungsschema einer regelmäßigen Gabe des gleichen Arzneimittels hinsichtlich Patienten-relevanter Endpunkte überlegen oder zumindest vergleichbar war. Im Gegenteil zeigten die publizierten Studien im Vergleich dieser beiden Anwendungsschemata bei der Behandlung

- von Infliximab bei ankylosierender Spondylitis
- von nicht-steroidalen Entzündungshemmern bei ankylosierender Spondylitis
- von Infliximab bei Morbus Crohn
- von Protonenpumpenhemmern bei nicht-milder gastroösophagealer Refluxkrankheit
- von Faktor VIII und Faktor IX bei Hämophilie
- von Tramadol bei chronischem Schmerz
- von Infliximab bei Psoriasis und
- von Rituximab bei rheumatoider Arthritis

einheitlich eine bessere Wirksamkeit bei der regelmäßigen Anwendung.

Auch wenn die Übertragbarkeit dieser Auswertung auf die Behandlung der neovaskulären Makuladegeneration bezweifelt werden kann, provoziert das Ergebnis doch auch die Frage, warum gerade in der Behandlung der neovaskulären AMD diese aus vielen anderen bedeutenden chronischen Erkrankungen gewonnene Erfahrung zum ersten Mal widerlegt werden können soll.

Aflibercept als neue Behandlungsmöglichkeit

Es wurde gezeigt, dass die derzeitige Versorgung der Patienten mit neovaskulärer AMD in Deutschland nicht optimal ist und ein Bedarf für neue Therapien der neovaskulären AMD besteht, die bei mindestens gleicher Wirksamkeit, wie sie in den Zulassungsstudien von Ranibizumab erreicht wurden, weniger häufige Injektionen und Kontrollen erfordern (53, 88) und damit eine bessere Umsetzung in der Versorgungsrealität ermöglichen. Im Folgenden wird dargestellt, dass Aflibercept (Eylea®) genau diese Kriterien erfüllt und deshalb nicht nur in der Betrachtung auf Studienebene (siehe Modul 4), sondern erst recht im Versorgungsalltag einen Zusatznutzen bietet.

Reaktive Behandlung vs. proaktive Behandlung

Es existieren zwei grundsätzlich verschiedene Paradigmen zur Behandlung der neovaskulären AMD mit Anti-VEGF-Medikamenten. Auf der einen Seite steht die definierte Dosierung basierend auf der erwarteten Wirkdauer des Medikaments, bei der die Erkrankung „proaktiv“ und unabhängig von der derzeitigen Aktivität der Erkrankung behandelt wird. Diese erzielt im Mittel bessere Langzeitergebnisse als die reaktive Methode. Die proaktive Injektion erfolgt also idealerweise vor dem Neuaufreten der Krankheitsaktivität (s. auch Abschnitt 4.3.1.3.3). Der zweite Behandlungsansatz folgt einem „reaktiven“ oder „aktivitätsbezogenen“ PRN (bei Bedarf)-Schema, bei dem der Patient eine Injektion erst dann erhält, wenn eine erkennbare Verschlechterung der Erkrankung eintritt. Die reaktive (PRN) Behandlung erfolgt also erst nach dem Neuaufreten der Krankheitsaktivität. Dieses Schema umfasst ebenfalls Regimes, bei denen solange injiziert wird, bis ein vordefiniertes Behandlungsziel erreicht wird und eine weitere Injektion (d. h. Reinjektion) nur dann erfolgt, wenn Anzeichen für eine Reaktivierung der Erkrankung vorliegen.

Aufgrund der verlängerten biologischen Aktivität bietet Aflibercept die Chance, die Vorteile einer proaktiven Therapie in einem in der Praxis umsetzbaren Anwendungsschema für den Patienten zu nutzen. Die Behandlung mit Aflibercept in einem planbaren zweimonatlichen Turnus (nach initial drei Injektionen im monatlichen Abstand) stellt eine proaktive und planbare Therapie der neovaskulären AMD dar (wie sie ursprünglich auch für Ranibizumab geplant war, allerdings mit monatlichem Injektionsintervall) und steht damit im Gegensatz zu einer reaktiven Therapie wie sie jetzt mit Ranibizumab entsprechend des Labels erfolgen muss.

Nach den ersten 12 Monaten der Behandlung mit Aflibercept kann das Behandlungsintervall basierend auf dem funktionellen und morphologischen Verlauf verlängert werden. Damit erlaubt auch die zugelassene Dosierungsempfehlung von Aflibercept eine Individualisierung der Therapie abgestimmt auf den individuellen Krankheitsverlauf jedes Patienten – allerdings unter Beibehaltung des proaktiven Therapieprinzips. Aflibercept ist der einzige Wirkstoff, der mit einem solchen planbaren und auf Basis morphologischer und funktioneller Kriterien individualisierbaren, proaktiven Behandlungsschema in Deutschland zugelassen ist (51).

Die Vorteile einer Behandlung mit Aflibercept liegen auch in der Erstattung der Therapie. Das bedeutet zum einen, dass eine auf der Zulassung basierende Erstattung mindestens im ersten Jahr nach Diagnosestellung und ggf. erforderlicher erstmaliger Genehmigung keine weiteren aufwändigen Antragsverfahren mehr erforderlich macht. Das bedeutet aber auch, dass bei auf eine bestimmte Zahl von Injektionen begrenzten Erstattungsgenehmigungen zwischen den Injektionen ausreichend Zeit bleibt (d. h. 2 Monate), die nächste Genehmigung zu initiieren. Das führt insgesamt dazu, dass auch die Beantragung der Therapie und damit auch ihre Erstattung für alle Beteiligten planbar sind, womit die vorhandenen Ressourcen effizienter genutzt werden können.

Bei einer bedarfsorientierten Behandlung hingegen führt die Zeit zwischen der Bedarfsfeststellung und der Erstattungszusage zu Verzögerungen in der Behandlung, die wiederum verbunden sind mit irreversiblen morphologischen Schäden und damit langfristig insgesamt schlechteren funktionellen Ergebnissen (2, 81, 86, 87). Es ist somit davon auszugehen, dass sich die positiven Ergebnisse aus den Aflibercept-Zulassungsstudien, mit einem besser planbaren und trotzdem individualisierbaren proaktiven Therapieansatz, einer Reduzierung der Anzahl der Injektionen und dem Entfall von zusätzlichen Verlaufskontrollen auch in der Versorgungsrealität besser umsetzen lassen, und damit insgesamt auch die Versorgung der Patienten mit neovaskulärer AMD endlich auf ein Wirksamkeitslevel verbessert werden kann, wie es in den Zulassungsstudien von Ranibizumab gezeigt werden konnte.

Aflibercept bietet umsetzbaren Zusatznutzen

Wie zuvor erwähnt, besteht in Deutschland ein Bedarf an neuen AMD-Therapien verbunden mit weniger häufigen Anwendungen und Kontrollen (53). Dieser Bedarf kann mit Aflibercept gemäß Zulassung gedeckt werden (91). Ausschließlich mit Aflibercept kann das Ziel erreicht werden, das seit den Zulassungsstudien von Ranibizumab angestrebt wird, nämlich die Wirksamkeitsergebnisse der monatlichen Behandlung mit Ranibizumab im Versorgungsalltag zu reproduzieren, zusätzlich verbunden mit einer Reduktion der notwendigen Injektionen und dem Entfall von zusätzlichen monatlichen Kontrollen zwischen den Injektionen mindestens im ersten Jahr.

DOSIERUNGSEMPFEHLUNG ZUR EYLEA®-THERAPIE

Die empfohlene Dosierung für EYLEA® beträgt 2 mg Aflibercept, entsprechend 50 Mikroliter.¹

Die Behandlung mit EYLEA® wird mit 3 Injektionen im monatlichen Abstand initiiert, gefolgt von einer Injektion alle zwei Monate. Eine Kontrolle zwischen den Injektionen ist nicht notwendig.¹

Nach den ersten 12 Monaten der Behandlung mit EYLEA® kann das Behandlungsintervall basierend auf dem funktionellen und morphologischen Verlauf verlängert werden. In diesem Fall sollte das Kontrollintervall durch den behandelnden Arzt festgesetzt werden, dieses kann häufiger sein, als das Injektionsintervall.¹

1. Fachinformation EYLEA®, Stand November 2012.

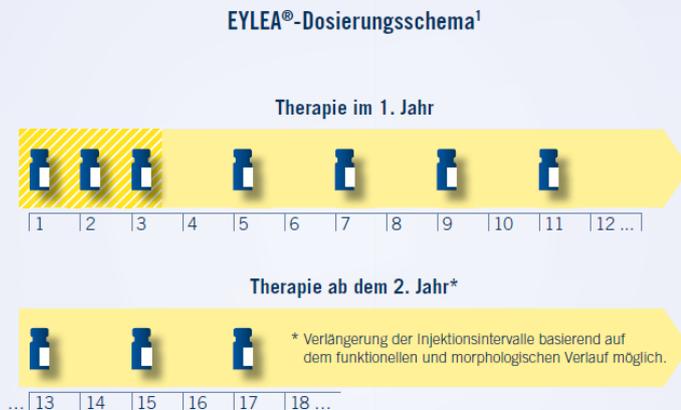


Abbildung 3-37: Eylea® Dosierung (92)

Die äquivalente Wirksamkeit einer zweimonatigen Aflibercept Behandlung mit der monatlichen Ranibizumab Behandlung ist mit den Ergebnissen der VIEW Studien und mit der Zulassung belegt (51). Damit ist Aflibercept die einzige Behandlungsoption für die neovaskuläre AMD, für die gegenüber den Zulassungsbehörden nachgewiesen wurde, dass eine planbare zweimonatige Behandlung (nach initial drei Injektionen im monatlichen Abstand) ein der monatlichen Behandlung mit Ranibizumab vergleichbares und optimales Visusergebnis erreicht. Die gute Wirksamkeit von Aflibercept im Verhältnis zu Ranibizumab wurde in den Zulassungsstudien VIEW 1 und 2 über einen Zeitraum von 96 Wochen belegt.

Aus folgenden Gründen kann Aflibercept die Therapie der Patienten mit neovaskulärer AMD in Deutschland nachhaltig verbessern:

- Für Aflibercept liegen Studien vor, die die optimale Wirksamkeit gemäß Label belegen (51, 69). Hingegen ist bei Ranibizumab nicht nachgewiesen, welche Wirksamkeit nach dem aktuellen EMA-Label (TTT) erreicht werden kann, da keine klinische Studien mit diesem Behandlungsschema vorliegt (siehe hierzu ausführlich Modul 4).
- Das proaktive Aflibercept-Label erlaubt nach den ersten 12 Monaten der Behandlung eine Verlängerung des Behandlungsintervalls auf über 2 Monate basierend auf dem funktionellen und morphologischen Verlauf. Damit wird eine Individualisierung der proaktiven Aflibercept Therapie an den Krankheitsverlauf bei gleichzeitiger weiterer Reduktion der Anzahl der Injektionen möglich (51, 93).

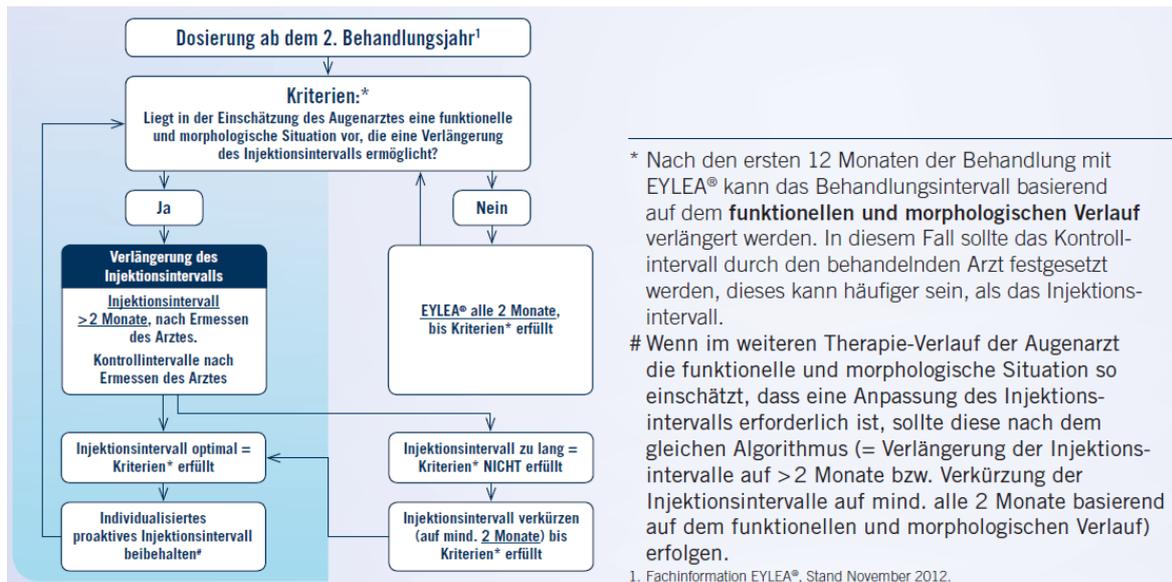


Abbildung 3-38: Eylea® Dosierung ab dem 2. Behandlungsjahr

- Zusätzliche monatliche Arztbesuche mit Verlaufsuntersuchungen sind basierend auf den Erfahrungen aus den Zulassungsstudien und basierend auf dem zugelassenen Aflibercept-Dosierungsschema im ersten Behandlungsjahr nicht erforderlich, sondern können idealerweise am gleichen Tag wie die intravitreale Injektionen erfolgen und zwar – nach der dreimonatigen Aufsättigungsphase – nur alle 2 Monate. Bei der Behandlung mit Ranibizumab müssen die Patienten von Anfang an und dauerhaft monatlich einen Arzt aufsuchen, mindestens um den Visus untersuchen zu lassen und einen eventuellen Reinjektionsbedarf festzustellen.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland an. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt erfolgen. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Datenlage zur Epidemiologie der neovaskulären AMD in Deutschland ist unzureichend, da bislang keine nationalen Erhebungen zur Prävalenz und Inzidenz durchgeführt wurden. Zudem wird in der Literatur nicht immer trennscharf unterschieden zwischen neovaskulärer AMD und fortgeschrittener AMD. Zu letzterer zählt neben der neovaskulären AMD auch die Spätform der trockenen AMD mit geographischer oder areolärer Atrophie (s. Tabelle 3-6). Um dennoch einen Überblick zum Auftreten der neovaskulären AMD sowie zu populations- und subgruppenspezifischen Unterschieden zu geben, wird im Folgenden auf verschiedene internationale Quellen (aus Europa und den Vereinigten Staaten) zurückgegriffen, ergänzend werden eigene Berechnungen angestellt.

Allgemeine Angaben zur Prävalenz und Inzidenz weltweit

Die Prävalenzzahlen der AMD sind je nach Erhebungsland mitunter stark schwankend, was zum einen auf die unterschiedliche Struktur und Demografie der Bevölkerung, aber auch auf ein nicht ganz einheitliches Befundungssystem zurückzuführen ist (94).

Laut Brown et al. leiden in den Vereinigten Staaten ca. 1,75 Mio. der Über-40-Jährigen an einer fortgeschrittenen AMD, das entspricht etwa 1,47% der Bevölkerung ab 40 Jahren (47). Der Großteil dieser AMD-Erkrankten, nämlich ca. 1,25 Mio., ist dabei von der neovaskulären Form der AMD betroffen; die restlichen ca. 500.000 Menschen leiden an einer Spätform der trockenen AMD, bei der es bereits zu einer geographischen Atrophie gekommen ist und die einen Risikofaktor für die Entwicklung einer neovaskulären AMD darstellt (47).

Da es sich bei der AMD um eine altersabhängige Erkrankung handelt, steigt die Prävalenz mit dem Alter. Dies wird übereinstimmend in allen relevanten Studien postuliert (95-99). Verschiedene Datenquellen, die in einer Veröffentlichung von Phillips und Higginbotham zitiert werden, belegen, dass 10% der Bevölkerung zwischen 65 und 74 Jahren sowie 30% der Bevölkerung in einem Alter zwischen 75 und 85 Jahren Zeichen einer AMD aufweisen (100). Genauere Zahlen zur Prävalenz der neovaskulären AMD in den Vereinigten Staaten wurden im Rahmen epidemiologischer Forschungen der Tessellon Inc. im Jahr 2009 erhoben und sind aufgeteilt nach Altersgruppen der Tabelle 3-9 zu entnehmen.

Tabelle 3-9: Prävalenz der neovaskulären AMD in den Vereinigten Staaten nach Altersgruppe (nach (101))

Alter	Prävalenz	% der Gesamtbevölkerung der Vereinigten Staaten ^a
40-49	21.622	0,01%
50-54	21.780	0,01%
55-59	90.138	0,03%
60-64	71.894	0,02%
65-69	103.703	0,03%
70-74	83.463	0,03%
75-79	300.527	0,10%
80+	524.958	0,17%

^a Im Jahr 2009 wurde von einer Gesamtbevölkerung von 307.006.550 Menschen in den Vereinigten Staaten ausgegangen (Statistisches Bundesamt der Vereinigten Staaten).

In der Baltimore Eye-Studie (USA) an Personen mit einem Alter ab 40 Jahren wurde eine Prävalenz der neovaskulären AMD von 0,61% bei Weißen und 0,11% bei Farbigen ermittelt (102). Nach einer direkten Altersanpassung (Methode der geringsten Varianz) betrug diese Rate für Weiße 1,82%. In einer weiteren amerikanischen Krankenversicherungsstudie an Personen ab 65 Jahren betrug die Prävalenz der neovaskulären AMD 2,2% (2,3% bei Frauen vs. 1,7% bei Männern sowie 2,3% bei Weißen vs. 1,2% bei Farbigen; mit $p < 0,01$ sowohl für das Geschlecht als auch für den Unterschied nach Hautfarbe; (103)).

Darüber hinaus berichteten Klein et al. in einer prospektiven Kohortenstudie an vier Volks-/ ethnischen Gruppen in den Vereinigten Staaten eine Prävalenz der späten AMD von 2,4% bei Farbigen, 4,2% bei Lateinamerikanern, 4,6% bei Chinesen und 5,4% bei Weißen. Es wird ebenfalls angedeutet, dass die Prävalenz der neovaskulären AMD insbesondere bei der chinesischen Bevölkerung in den USA im Vergleich zu den Weißen am höchsten war (104).

In einer internationalen Studie, die Menschen ab 65 Jahren aus sieben europäischen Ländern (Norwegen, Estland, Großbritannien, Frankreich, Italien, Griechenland und Spanien) zufällig einbezogen hat, lag die Prävalenz der neovaskulären AMD in dieser Altersgruppe bei 2,3% (98).

Ein systematischer Review mitsamt Meta-Analyse von Kawasaki et al. zeigte, dass die altersspezifische Prävalenz der späten AMD bei Asiaten zwischen 40 und 79 Jahren mit der für weiße Populationen ermittelten vergleichbar war, wobei die frühen AMD-Symptome weniger häufig bei den Asiaten auftraten (105).

Wie bereits erwähnt, ist das Erkrankungsrisiko stark altersabhängig. Van Leeuwen et al. ermittelten in einer niederländischen Studie die folgenden Inzidenzen: Bei Personen zwischen 60-64 Jahren liegt die Inzidenz bei 0,02%, bei Personen zwischen 65-69 Jahren bei 0,03%, bei Personen zwischen 70-74 Jahren bei 0,13%, bei Personen zwischen 75-79 Jahren bei 0,25% und bei Personen über 80 Jahren bei 0,36% (106).

Tabelle 3-10 stellt die geschätzte Anzahl an Neuerkrankungen mit neovaskulärer AMD und die geschätzte Gesamtzahl der Fälle in Großbritannien, Deutschland und den Vereinigten Staaten im Jahr 2010 anhand epidemiologischer Forschungen dar. Die Schätzungen für Deutschland werden in den folgenden Abschnitten noch um weitere Quellen und Schätzungen ergänzt.

Tabelle 3-10: Inzidenz und Prävalenz der neovaskulären AMD geschätzt nach Land (101)

Land	Geschätzte Inzidenz, Anzahl an Neuerkrankungen im Jahr 2010	Geschätzte Prävalenz, Gesamtzahl der Fälle im Jahr 2010
Großbritannien	31.201	271.305
Deutschland	46.862	408.230
Vereinigte Staaten	160.492	1.196.463

Prävalenz in Deutschland

Laut der Selbsthilfevereinigung „Pro Retina Deutschland e.V.“ gibt es keine genauen Fallzahlen für die AMD in Deutschland, es wird aber von insgesamt über 4 Mio. Betroffenen ausgegangen (3). In anderen Quellen wird sogar davon ausgegangen, dass in Deutschland bis zu 4,5 Mio. Menschen an der AMD erkrankt sind (107, 108). Demnach wäre in der Altersgruppe über 65 Jahren nahezu jeder vierte Deutsche von der AMD betroffen (107-109). Die feuchte Form der AMD macht mit ca. 10% den deutlich kleineren Anteil aller AMD-Fälle aus (110). Verknüpft man diese Angaben, so entspräche dies einer Anzahl von ca. 400.000-450.000 an neovaskulärer AMD erkrankten Personen in Deutschland. Dies entspricht Zahl der im Rahmen der epidemiologischen Forschung geschätzten Prävalenzzahl für Deutschland (siehe Tabelle 3-10).

Sicher ist, dass die Prävalenzen der neovaskulären (feuchten) AMD sowie der atrophischen (trockenen) AMD mit zunehmendem Alter ansteigen (95-99). Daten aus drei großen Studien (Beaver Dam Eye Study, Rotterdam Study und Blue Mountain Eye Study) wurden zur Klärung der Frage zusammengefasst, wie sich die Prävalenz in den beiden Subtypen der AMD (feucht und trocken) verhält (111). Die relative Prävalenz der neovaskulären AMD, die hier von Interesse ist, beträgt demnach mit 55-64 Jahren 0,17%, mit 65-74 Jahren 0,54%, mit 75-84 Jahren 2,52% und mit über 85 Jahren 5,76% (111). Basierend auf diesen Angaben sowie den Bevölkerungszahlen Deutschlands (112) wurde die absolute Prävalenz der neovaskulären AMD in Deutschland berechnet (s. Tabelle 3-11). Die Häufigkeit einer bilateralen, d. h. beide Augen betreffenden, neovaskulären AMD, wurde in der EUREYE Studie untersucht (98). Sie stieg mit zunehmendem Alter ebenfalls an, zeigte sich über alle Altersgruppen gemittelt aber mit einem Faktor von 1,3. Die absolute Prävalenz betroffener Augen ist ebenfalls der Tabelle 3-11 zu entnehmen. Die hier ermittelte Anzahl an Prävalenzen bestätigt von der Größenordnung in etwa die Schätzung aus Tabelle 3-10.

Tabelle 3-11: Aktuelle Prävalenz der neovaskulären AMD in Deutschland

Alter (Jahre)	Deutsche Bevölkerung^a (in Tsd.)	Relative Prävalenz neovaskuläre AMD^b	Absolute Prävalenz (Anz. neovaskuläre AMD-Patienten)	Absolute Prävalenz (Anz. neovaskuläre AMD-Augen) Faktor 1,3^c
55-64	10.705	0,17 %	18.199	23.658
65-74	8.883	0,54 %	47.968	62.359
75-84	6.003	2,52 %	151.276	196.658
85+	2.052	5,76 %	118.195	153.654
Total	27.643		335.638	436.329

a (112), b (111), c (98)

Inzidenz in Deutschland

Da bislang keine Inzidenzdaten in Deutschland erhoben wurden, beziehen sich die Inzidenzraten in der unten aufgeführten Tabelle 3-12 auf die niederländischen Daten von van Leeuwen (106). Auf Basis der vorausgerechneten Bevölkerungszahlen von Deutschland wurden die absoluten Inzidenzen in Bezug auf die Anzahl neuer neovaskulärer AMD-Patienten pro Jahr als auch auf die Anzahl neuerkrankter Augen pro Jahr berechnet. Die hier ermittelte Anzahl an inzidenten Fällen liegt unter der Schätzung aus Tabelle 3-10 für das Jahr 2010, die eigenen Berechnungen, die sich auf das Jahr 2012 beziehen, werden aber als valider erachtet.

Tabelle 3-12: Aktuelle Inzidenz der neovaskulären AMD in Deutschland

Alter in Jahren	Deutsche Bevölkerung ^a (in Tsd.)	Relative Inzidenz neovaskuläre AMD ^b	Absolute Inzidenz (Anz. neuerkrankte Patienten pro Jahr)	Absolute Inzidenz (Anz. neuerkrankte Augen pro Jahr) Faktor 1,08 ^b
60-64	5.064	0,02%	1.013	1.094
65-69	4.000	0,03%	1.202	1.299
70-74	4.875	0,13%	6.338	6.845
75-79	3.648	0,25%	9.120	9.850
80+	4.407	0,36%	15.865	17.134
Total	22.002		33.538	36.221

a (113), b (106)

Bereits im Jahr 1994 war ein Drittel der Neuerblindungen auf die AMD zurückzuführen (114). 2006 wurde in dem Beitrag „Altersbedingte Makuladegeneration – Sozioökonomische Zeitbombe in der alternden Gesellschaft“ versucht, aus den bekannten epidemiologischen Daten für Deutschland eine Vorhersage über die Prävalenz und Inzidenz zu treffen (108). Ferner wurden anhand von Modellrechnungen Trends aufgezeigt, welche die zunehmende sozioökonomische Bedeutung dieser Erkrankung herausstellten. Mittlerweile ist bekannt, dass die AMD mit etwa 50% die häufigste Ursache für eine schwere Sehbehinderung (erhebliche Minderung des zentralen Sehvermögens) in Deutschland ist (115).

Auf einen Blick

Es wird geschätzt, dass in Deutschland ca. 335.600 Menschen an einer neovaskulären AMD erkrankt sind. Da bei einigen Patienten beide Augen betroffen sind, wird für das Jahr 2012 insgesamt von etwa 436.300 erkrankten Augen ausgegangen (s. Tabelle 3-11).

In Deutschland wird derzeit zudem jährlich mit rund 33.500 Menschen neu an einer neovaskulären AMD erkrankten Patienten gerechnet bzw. mit ca. 36.200 neu erkrankten Augen pro Jahr (s. Tabelle 3-12).

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. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Weltweite Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

Da die Lebenserwartung der Menschen insgesamt zunimmt, wird davon ausgegangen, dass die Prävalenz der neovaskulären AMD, insbesondere bei der westlichen Bevölkerung, ebenfalls steigt (116). In den Vereinigten Staaten wird erwartet, dass die Anzahl der Betroffenen bis zum Jahr 2020 von 1,25 Mio. auf 1,875 Mio. ansteigen wird (117). Darüber hinaus geht man davon aus, dass sich die Erkrankung jedes Jahr bei 8-12% der Patienten mit neovaskulärer AMD in einem Auge ebenfalls auch im zweiten Auge entwickeln wird (118).

Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz in Deutschland

Aufgrund der Alterung der Gesellschaft und der Tatsache, dass die neovaskuläre AMD eine altersabhängige Erkrankung darstellt, ist davon auszugehen, dass es auch in Deutschland zu einer Zunahme von Inzidenz und Prävalenz in den nächsten 5 Jahren kommen wird.

Um die Prävalenz und Inzidenz der neovaskulären AMD in den nächsten 5 Jahren zu berechnen, wurde analog wie bei den Berechnungen in Tabelle 3-11 und Tabelle 3-12 vorgegangen. Den Berechnungen wird eine konstant bleibende relative Inzidenz und Prävalenz in den Altersgruppen zugrunde gelegt. Die Bevölkerungszahlen der Jahre 2013 bis 2017 sind Vorausberechnungen des Statistischen Bundesamtes (119, 120). Den folgenden Tabellen sind die geschätzten Prävalenz- und Inzidenzzahlen für die Jahre 2013 bis 2017 zu entnehmen.

Tabelle 3-13: Entwicklung der Prävalenz der neovaskulären AMD in Deutschland (2013-2017)

Alter (Jahre)	Deutsche Bevölkerung^a (in Tsd.)	Relative Prävalenz neov. AMD^b	Absolute Prävalenz (Anz. neovaskuläre AMD-Patienten)	Absolute Prävalenz (Anz. neovaskuläre AMD-Augen) Faktor 1,3^c
2013				
55-64	10.932	0,17 %	18.584	24.160
65-74	8.710	0,54 %	47.034	61.144
75-84	6.237	2,52 %	157.172	204.324
85+	2.132	5,76 %	122.803	159.644
Total	28.011		345.594	449.272
2014				
55-64	11.141	0,17 %	18.940	24.622
65-74	8.569	0,54 %	46.273	60.154
75-84	6.529	2,52 %	164.531	213.890
85+	22.04	5,76 %	126.950	165.036
Total	28.443		356.694	463.702
2015				
55-64	11.363	0,17 %	19.317	25.112
65-74	8.448	0,54 %	45.619	59.305
75-84	6.814	2,52 %	171.713	223.227
85+	2.278	5,76 %	131.213	170.577
Total	28.903		367.862	478.220
2016				
55-64	11.630	0,17 %	19.771	25.702
65-74	8.381	0,54 %	45.257	58.835
75-84	7.056	2,52 %	177.811	231.155
85+	2.316	5,76 %	133.402	173.422
Total	29.383		376.241	489.114
2017				
55-64	11.897	0,17 %	20.225	26.292
65-74	8.505	0,54 %	45.927	59.705
75-84	7.127	2,52 %	179.600	233.481
85+	2.346	5,76 %	135.130	175.668
Total	29.875		380.882	495.146

a (119), b (111), c (98)

Tabelle 3-14: Entwicklung der Inzidenz der neovaskulären AMD in Deutschland (2013-2017)

Alter in Jahren	Deutsche Bevölkerung^a (in Tsd.)	Relative Inzidenz neov. AMD^b	Absolute Inzidenz (Anz. neuerkrankte Patienten pro Jahr)	Absolute Inzidenz (Anz. neuerkrankte Augen pro Jahr) Faktor 1.08^b
2013				
60-64	5.170	0,02%	1.034	1.117
65-69	3.995	0,03%	1.199	1.294
70-74	4.715	0,13%	6.130	6.620
75-79	3.914	0,25%	9.785	10.568
80+	4.455	0,36%	16.038	17.321
Total	22.249		34.185	36.920
2014				
60-64	5.228	0,02%	1.046	1.129
65-69	4.084	0,03%	1.225	1.323
70-74	4.485	0,13%	5.831	6.297
75-79	4.115	0,25%	10.288	11.111
80+	4.618	0,36%	16.625	17.955
Total	22.530		35.014	37.815
2015				
60-64	5.272	0,02%	1.054	1.139
65-69	4.414	0,03%	1.324	1.430
70-74	4.034	0,13%	5.244	5.664
75-79	4.276	0,25%	10.690	11.545
80+	4.816	0,36%	17.338	18.725
Total	22.812		35.650	38.502
2016				
60-64	5.355	0,02%	1.071	1.157
65-69	4.653	0,03%	1.396	1.508
70-74	3.728	0,13%	4.846	5.234
75-79	4.355	0,25%	10.888	11.759
80+	5.017	0,36%	18.061	19.506
Total	23.108		36.262	39.163
2017				
60-64	5.447	0,02%	1.089	1.177
65-69	4.809	0,03%	1.443	1.558
70-74	3.696	0,13%	4.805	5.189
75-79	4.247	0,25%	10.618	11.467
80+	5.226	0,36%	18.814	20.319
Total	23.425		36.768	39.709

a (120), b (106)

Aufgrund der steigenden Bevölkerungszahlen in den relevanten Altersgruppen ab 55 bzw. 60 Jahren, ist eine konstante Zunahme der Prävalenz und Inzidenz in den nächsten fünf Jahren zu verzeichnen. Die in den Tabellen dargestellte mögliche Entwicklung scheint im Vergleich zu anderen Schätzungen zwar realistisch, aber eher konservativ.

Epidemiologische Schätzungen von Schrader gehen für das Jahre 2020 von gut 1 Mio. Menschen mit einer fortgeschrittenen AMD aus, davon 700.000 mit neovaskulärer AMD (108), was die in Tabelle 3-13 bis zum Jahr 2017 berechneten Zahlen deutlich übersteigt. Der geschätzte Anteil der neovaskulären AMD in der Bevölkerungsgruppe der über 60-Jährigen würde damit laut Schrader auf 2,9% ansteigen, das entspräche einer Zunahme gegenüber 2001 um 32%. Etwa 3,2 Mio. Menschen in Deutschland würden Drusen und damit ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer fortgeschrittenen AMD aufweisen (108).

Für 2050 ist aufgrund der starken Überalterung trotz schrumpfender Bevölkerung laut Schrader sogar mit 1,6 Mio. Personen mit fortgeschrittener AMD, davon 1,1 Mio. mit neovaskulärer AMD, zu rechnen (108). Dies entspräche einem Anteil von 3,9% der Bevölkerung über 60 Jahre. 4,25 Mio. Menschen würden Drusen aufweisen. Eine Übersicht der Entwicklungen nach Schrader ist Tabelle 3-15 zu entnehmen.

Tabelle 3-15: Schätzungen zur zukünftigen Prävalenz der AMD in Deutschland nach (108)

Jahr	2020	2050
Anzahl der Fälle mit fortgeschrittener AMD	1.000.000	1.600.000
Davon Anzahl der Fälle mit neovaskulärer AMD	700.000	1.100.000
Anteil der Bevölkerung über 60 Jahre mit neovaskulärer AMD	2,9%*	3,9%
Anzahl der Fälle mit Drusen (Risikofälle)	3.200.000	4.250.000

*Zunahme um 32% gegenüber 2001

Weitere Studien zur aktuellen Situation und zur Abschätzung der gegenwärtigen Inzidenzraten sowie zu entsprechenden Raten in den Jahren 2010 und 2030 in Deutschland basieren auf der Datenbank des größten, staatlichen, verblindeten Registers Deutschlands (121, 122). Die AMD ist demnach die Ursache für 50% der Inzidenzen von schwerwiegender Visusbeeinträchtigung und Erblindung (5.56/100.000 Patientenjahre), gefolgt von Glaukom (15%; 1,65/100.000 Patientenjahre) und diabetischer Augenkrankheit (10%; 1,16/100.000 Patientenjahre). Alle derzeitigen Inzidenzraten werden bis zum Jahr 2030 ansteigen, wobei der deutlichste Anstieg bei der AMD erwartet wird. Bis zum Jahr 2030 wird mit einer nationalen Inzidenzrate der AMD von 9,5/100.000 Patientenjahre gerechnet. Dies entspricht 57% aller Inzidenzen von schwerwiegender Visusbeeinträchtigung und Erblindung in Deutschland. Die Inzidenz von schwerwiegender Visusbeeinträchtigung und Erblindung bei Frauen wird im Jahr 2030 im Vergleich zu Männern mehr als doppelt so hoch sein (9.187 vs. 3.716 Fälle im Jahr 2030; (121, 122)).

Auch wenn es sich bei allen hier angegebenen Zahlen um Schätzungen handelt, die teilweise voneinander abweichen, so ist allen Zahlen gemeinsam, dass sie einen stetigen Anstieg der Inzidenz und Prävalenz der neovaskulären AMD in Deutschland prognostizieren.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 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).

Tabelle 3-16: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation*
Aflibercept (Eylea®)	305.000 (30.200 neu pro Jahr)

* im Jahr 2013

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran.

Auf Basis der geschätzten Prävalenz von 345.594 Patienten mit neovaskulärer AMD in Deutschland im Jahr 2013 (s. Tabelle 3-13) und der Annahme, dass 88,35% der Patienten GKV-versichert sind (123), ergibt sich folgende Rechnung: $345.594 \times 0,8835 = 305.332,299$. Daher wird von einer Anzahl von rund 305.000 GKV-Patienten in der Zielpopulation ausgegangen.

Berechnet man die jährlich neu hinzukommenden Patienten mit neovaskulärer AMD in der GKV, so ergibt sich für das Jahr 2013 (s. Tabelle 3-14) folgende Rechnung: $34.185 \times 0,8835 = 30.202,4475$. Es wird also mit jährlich etwa 30.200 Patienten, die neu an neovaskulärer AMD erkranken, in der GKV gerechnet.

Die angegebenen Zahlen gelten für das Jahr 2013 und werden in den darauf folgenden Jahren steigen.

3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. 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 3-17: 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®)	Alle Patienten mit einer diagnostizierten neovaskulären (feuchten) AMD	Nicht quantifizierbar	305.000 (30.200 neu pro Jahr)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für die Behandlung mit Aflibercept kommen sämtliche Patienten mit einer diagnostizierten neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) infrage. Das Ausmaß des Nutzens (und Schadens) ist absolut bestimmbar. Das Ausmaß des Nutzens entspricht dem von Ranibizumab in seiner auf den Zulassungsstudien beruhenden wirksamsten, nämlich monatlichen Anwendung.

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Anwendung nach der Fach- und Gebrauchsinformation ist allerdings nicht quantifizierbar, da ein Nachweis der absoluten Nutzenhöhe der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dieser Anwendung nur mit Evidenzstufe V vorhanden ist und eine Quantifizierung des Nutzens und des Schadensvorteils der zweckmäßigen Vergleichstherapie gegenüber ihrer auf den Zulassungsstudien beruhenden wirksamsten, nämlich monatlichen Anwendung nicht erlaubt.

In Abschnitt 3.2 wurde dazu zusammenfassend Folgendes dargestellt:

Die Entwicklung von Ranibizumab hat zu einem Durchbruch in der Versorgung von Patienten mit feuchter AMD geführt (s. Abschnitt 3.1.2). In den Zulassungsstudien konnte das Sehvermögen und damit auch die Lebensqualität bei 9 von 10 Patienten stabilisiert werden. Versorgungsstudien zeigen allerdings, „dass die Therapie-Ergebnisse unter Realbedingungen hinter jenen in kontrollierten Studien zurückbleiben.“ (s. Abschnitt 3.2.2).

In Deutschland besteht ein Bedarf an neuen AMD-Therapien mit weniger häufigen Anwendungen und Kontrollen (s. Abschnitt 3.2.2). Aflibercept hat in seinen Zulassungsstudien nachgewiesen, dass die höchsten, mit monatlichen Ranibizumab-Injektionen erreichbaren Visusgewinne und -stabilisierungen auch mit 2-monatigem Injektionsabstand ohne zusätzliche monatliche Kontrollen zu erreichen sind (s. Abschnitt 4.3.1.1.3). Das zugelassene Schema basiert vollständig auf Studienergebnissen (s. Abschnitt 2.2.1), seine Umsetzung ist einfach und nachvollziehbar (s. Abschnitt 3.2.2). Durch planbare und einheitlich ablaufende Behandlungen werden Ärzte, Patienten und ihre Angehörigen entlastet (s. Abschnitt 3.2.2) und Ressourcenvorteile geschaffen (s. Abschnitt 3.3).

Für die Anwendung von Ranibizumab gibt es auch 5 Jahre nach Markteinführung keine einheitlichen Standards. Zwischen Zulassung und Empfehlungen der Fachgesellschaften bestehen grundsätzliche Unterschiede (s. Abschnitt 3.2.2), ihre Umsetzungen werden auch von regionalen Erstattungssituationen beeinflusst (s. Abschnitt 3.3). Der Versuch, durch ein bedarfsorientiertes reaktives Schema die Anzahl der Injektionen zu reduzieren, wird dem chronischen und unheilbaren Charakter der AMD nicht gerecht (s. Abschnitt 3.2.2) und führt häufig durch Behandlungsverzögerungen zu unwiederbringlichen Schäden der Netzhaut (s. Abschnitt 3.2.2).

In Modul 4 wurde dazu zusammenfassend Folgendes dargestellt:

BAYER hat ein Studienprogramm abgeschlossen, das die gleichwertige Wirksamkeit von Aflibercept in seinem zugelassenen Anwendungsschema gegen das *wirksamste* Anwendungsschema der ZVT belegt hat. In diesem Bewertungsverfahren steht BAYER allerdings der Herausforderung gegenüber, dass das *zugelassene* Anwendungsschema der ZVT nicht durch geeignete klinische Studien abgebildet ist (s. Abschnitt 4.3.1.1.2). Ohne das Vorhandensein einer adäquaten Studie der ZVT ist auch die Basis für einen indirekten Vergleich nicht gegeben (s. Abschnitt 4.2.5.6).

Die Geschäftsstelle des G-BA verweist darauf, „dass der komplexe Sachverhalt von vorhandener Studienlage und nicht kongruentem Zulassungstext durchaus bekannt ist, sich hierbei jedoch über die Bindungswirkung der Zulassung nicht hinweggesetzt werden kann“, der „G-BA ... nur berechtigt und verpflichtet [ist], die Studien zu berücksichtigen, die Relevanz für den zulassungsgemäßen Einsatz ... haben“ und dass „*sollte keine Studie der Evidenzstufe I identifizierbar sein, in der das in der Zulassung angegebene Dosierungsschema zur Anwendung kam, ... auf die best verfügbare Evidenz zurückzugreifen*“ ist (s. 4.5.2).

Die einzige, best verfügbare und damit relevante Evidenz zum zugelassenen Anwendungsschema der ZVT ist ein unveröffentlichtes mathematisches Computermodell, dessen wesentliche Ergebnisse in einem 14-seitigen Bewertungsbericht der EMA zusammengefasst sind. Dieses besitzt jedoch nach der Einschätzung des CHMP ein hohes Verzerrungspotenzial (s. Abschnitt 4.3.2.3.3).

BAYER kann damit der formalen Anforderung des G-BA entsprechen und aus diesem Bewertungsbericht der EMA sowohl Belege zur auf der Zulassung basierenden Injektionsfrequenz als auch zur erwarteten Wirksamkeit der ZVT im zugelassenen Anwendungsschema vorlegen, hinsichtlich der Wirksamkeit allerdings nur im Vergleich zur in den Zulassungsstudien untersuchten monatlichen Anwendung (s. Abschnitt 4.3.2.3.3).

Damit ist Evidenzklasse V die best verfügbare Evidenz, auf die BAYER – nicht aufgrund eigenen Verschuldens (s. Abschnitt 4.3.1.1.2) – die Argumentation der Darstellung eines Zusatznutzens von Aflibercept stützen muss. Ein den methodischen Anforderungen genügender indirekter Vergleich ist auf dieser Basis nicht erstellbar.

Allerdings finden sich im Bewertungsbericht der EMA zur ZVT auch weitere, formal relevante Feststellungen, die im Rahmen eines deskriptiven indirekten Vergleichs auf einen „nicht quantifizierbaren“ Zusatznutzen von Aflibercept hinweisen:

- Die EMA ist – wie auch im Aflibercept-Zulassungsverfahren – überzeugt davon, dass weniger Injektionen zu einer erhöhten Patientensicherheit und -freundlichkeit führen (s. Abschnitt 4.3.2.3). In Abschnitt 4.3.2.3.3 ist ergänzende Evidenz zusammengestellt, die zeigt, dass dies für Anti-VEGF-Therapien unabhängig vom eingesetzten Produkt gilt.

Selbst unter der konservativen Annahme, dass Aflibercept hinsichtlich seiner Wirksamkeit Ranibizumab (im zugelassenen Schema) mindestens nicht unterlegen ist, ergibt sich aus der Reduktion von im ersten Jahr durchschnittlich 8,4 Injektionen (mit Ranibizumab) auf 7 Injektionen (mit Aflibercept) ein vermindertes Schadenspotenzial.

- Auch die Fachgesellschaften verfolgen in ihren Empfehlungen die Strategie, die Anzahl der Injektionen auf ein Minimum zu reduzieren, ohne einen klinisch relevanten Wirksamkeitsverlust befürchten zu müssen.

Aflibercept entlastet sie in ihren Entscheidungen und gibt ihnen ein Anwendungsschema an die Hand, das keine höhere als die von ihnen als vertretbar eingeschätzte jährliche Injektionszahl von 7 erfordert (s. Abschnitt 3.2.2), und von der EMA – basierend auf zwei randomisiert kontrollierten klinischen Zulassungsstudien – die Bestätigung erhalten hat, dass damit für ihre Patienten optimale Visusgewinne und -stabilisierungen erreichbar sind (s. Abschnitt 2.2.1).

- Die von der EMA bewertete Modellierung kommt zu dem Ergebnis, dass mit Ranibizumab im ersten Jahr alleine zum erstmaligen Erreichen des Stabilitätskriteriums (d. h. Visusschwankungen von nicht mehr als 3 Buchstaben im Verlauf von aufeinanderfolgenden monatlichen Besuchen) bei 100 Patienten mehr als 720 Injektionen erforderlich sind (s. Abschnitt 4.1).

Im Vergleich dazu können mit nur 700 Injektionen mit Aflibercept bei 100 Patienten im ersten Jahr nicht nur erstmalig stabile Visusgewinne erreicht werden, sondern diese auch bis zum Ende des ersten Jahres stabil gehalten werden.

- Die EMA führte mehrfach aus, dass Patienten im zugelassenen, auf Visusstabilität beruhenden Behandlungsregime von Ranibizumab gegenüber durchgehend monatlichen Injektionen ein Nutzen (d. h. Wirksamkeit) vorenthalten wird (s. Abschnitt 4.3.2.3).

Wenn Ranibizumab in der monatlichen Anwendung der zugelassenen Dosierung in der Wirksamkeit überlegen ist und Aflibercept der monatlichen Anwendung von Ranibizumab gleichwertig ist, dann ist auch Aflibercept in seiner Wirksamkeit Ranibizumab in der zugelassenen Dosierung überlegen (s. Abschnitt 4.1).

3.2.4.1 Anhang: Übersicht Ranibizumab-Studien

Im Folgenden findet sich eine Übersicht zu den durchgeführten und in Abschnitt 3.2 erwähnten Ranibizumab-Studien in alphabetischer Reihenfolge.

ANCHOR-Studie (56, 57)

Behandlungsschema:

- Ranibizumab wurde im 1. Jahr monatlich intravitreal injiziert.
- Verteporfin PDT wurde am Tag 0 und in Abhängigkeit von den Untersuchungsergebnissen in den Monaten 3, 6, 9 und 12 angewendet.

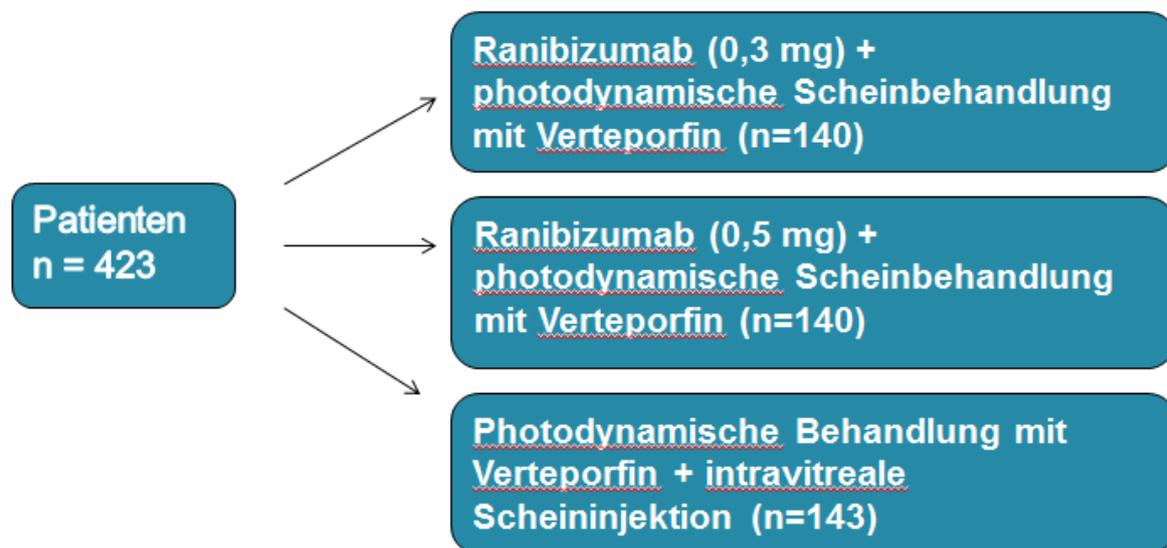


Abbildung 3-39: Behandlungsschema der ANCHOR-Studie

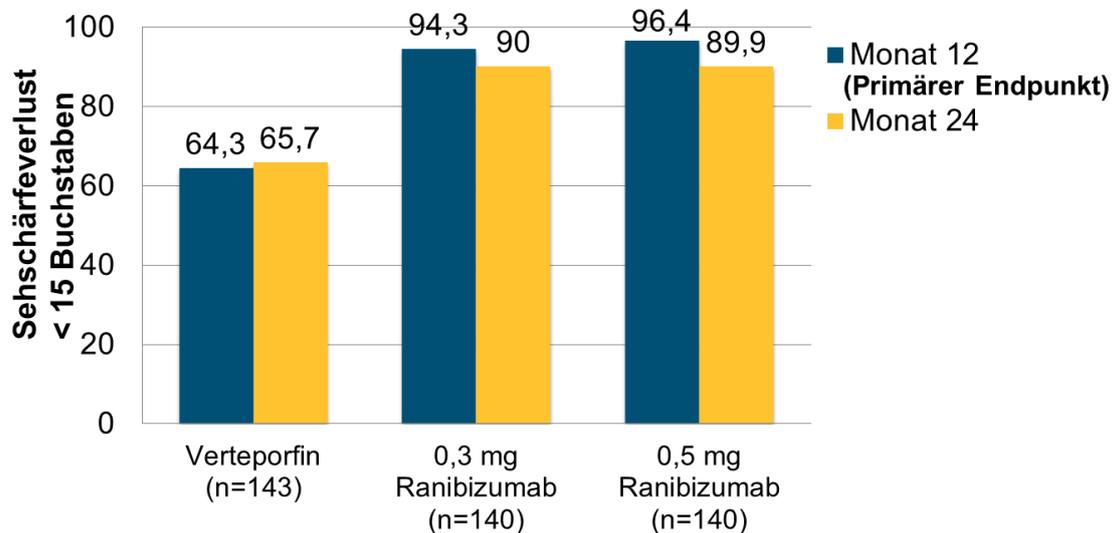
ANCHOR-Studie (56, 57)

Endpunkte:

- Primärer Endpunkt (nach 12 Monaten):
 - Anteil der Patienten mit einem Sehschärfeverlust von <15 Buchstaben nach 12 Monaten
- Sekundäre Endpunkte (nach 12 und nach 24 Monaten):
 - Anteil der Patienten mit einem Sehschärfeverlust von <15 Buchstaben nach 24 Monaten
 - Durchschnittliche Veränderung der Sehschärfe
 - Anteil der Patienten mit einer Sehschärfeverbesserung von ≥ 15 Buchstaben
 - Anteil der Patienten mit Snellen-Äquivalent von 20/200 oder schlechter
 - Änderung der Fläche der klassischen CNV und der CNV-Leckage

ANCHOR-Studie (56, 57)**Ergebnisse:**

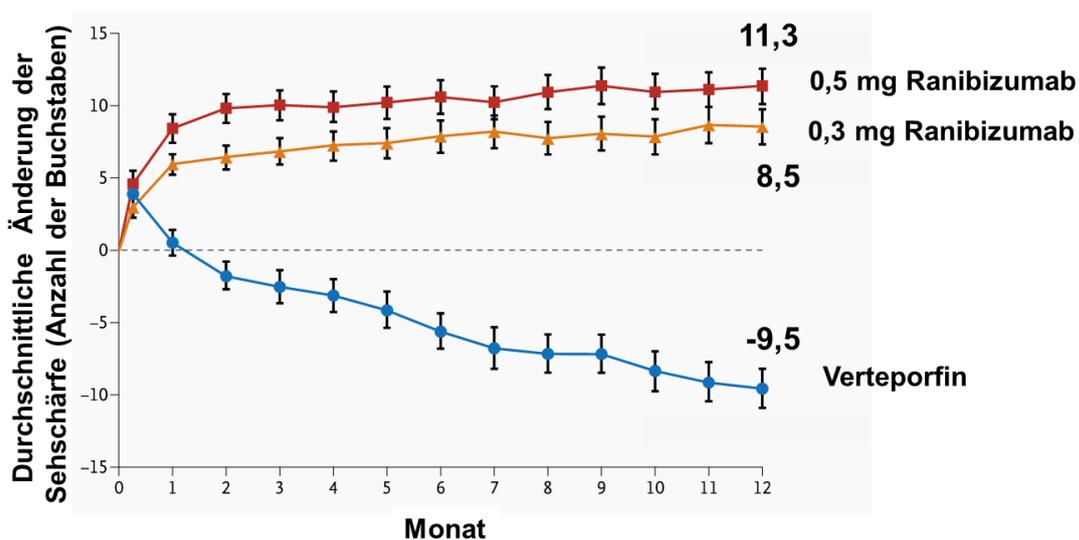
- **Primärer Endpunkt (nach 12 Monaten) / sekundärer Endpunkt (nach 24 Monaten):** Anteil der Patienten mit einem Sehschärfeverlust von <15 Buchstaben



P < 0,0001 Ranibizumab-Gruppen vs. Verteporfin

Abbildung 3-40: Anteil der Patienten mit einem Sehschärfeverlust von <15 Buchstaben in der ANCHOR-Studie

- **Sekundärer Endpunkt (nach 12 Monaten):** Änderung der Sehschärfe im Vergleich zum Ausgangswert¹

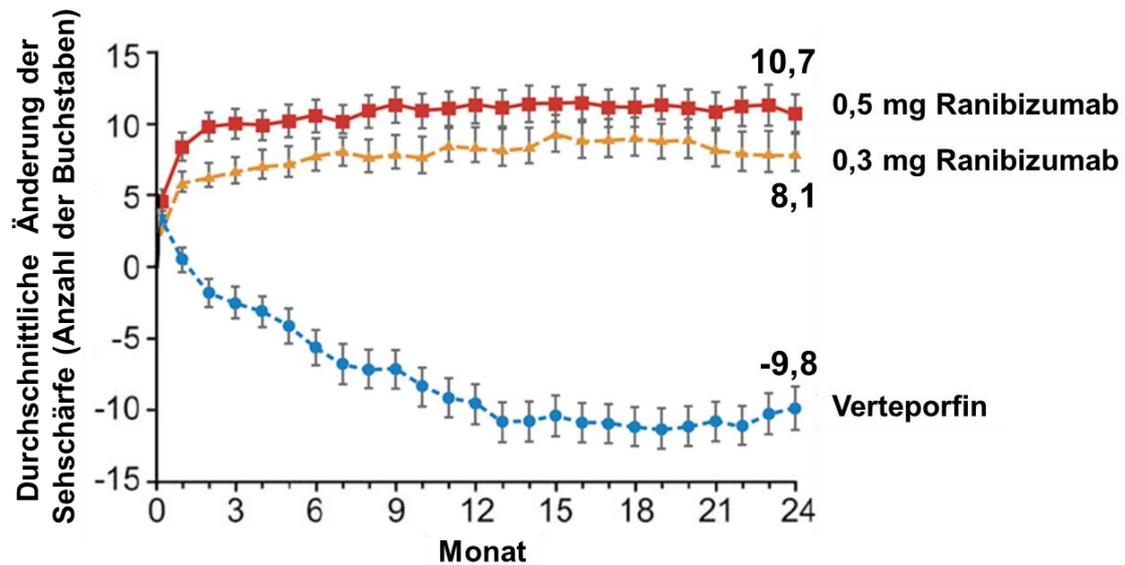


P < 0,001 Ranibizumab-Gruppen vs. Verteporfin jeden Monat

Abbildung 3-41: Durchschnittliche Änderung der Sehschärfe pro Monat im Verlauf der ANCHOR-Studie bis Monat 12

ANCHOR-Studie (56, 57)**Ergebnisse (Fortsetzung):**

- **Sekundärer Endpunkt (nach 24 Monaten):** Änderung der Sehschärfe im Vergleich zum Ausgangswert



$P < 0,001$ Ranibizumab-Gruppen vs. Verteporfin jeden Monat

Abbildung 3-42: Durchschnittliche Änderung der Sehschärfe pro Monat im Verlauf der ANCHOR-Studie bis Monat 24

ANCHOR-Studie (56, 57)**Zusammenfassung:**

Die monatliche Anwendung von Ranibizumab führte nach 24 Monaten zum besseren Sehschärfeerhalt bzw. zur Verbesserung:

- 89,9% - 90% der Patienten der Ranibizumab-Gruppen hatten weniger als 15 Buchstaben an Sehschärfe verloren (vs. 65,7% mit PDT).
- 34% - 41% der Ranibizumab-Patienten zeigten eine Sehschärfeverbesserung von ≥ 15 Buchstaben (vs. 6,3% mit PDT).

Die monatliche Therapie mit Ranibizumab stellt damit einen bedeutenden Durchbruch in der Behandlung der überwiegend klassischen CNV infolge von AMD dar.

CATT-Studie (75)**Behandlungsschema:**

- Patienten der Gruppe 3 und 4: alle 28 Tage Therapieentscheidung: Weiterbehandlung bei jeglicher CNV Aktivität
- **Wiederbehandlungskriterien:** Anzeichen aktiver Neovaskularisation charakterisiert durch
 - Flüssigkeitsansammlung (subretinal, intraretinal oder sub-RPE) detektiert mit OCT
 - Neue oder anhaltende Blutungen (subretinal, intraretinal)
 - Abnahme der Sehschärfe im Vergleich zur vorherigen Untersuchung
 - Farbstoff-Leckage in der Fluoreszenz-Angiographie
 - Zunahme der Läsionsgröße in der Fluoreszenz-Angiographie

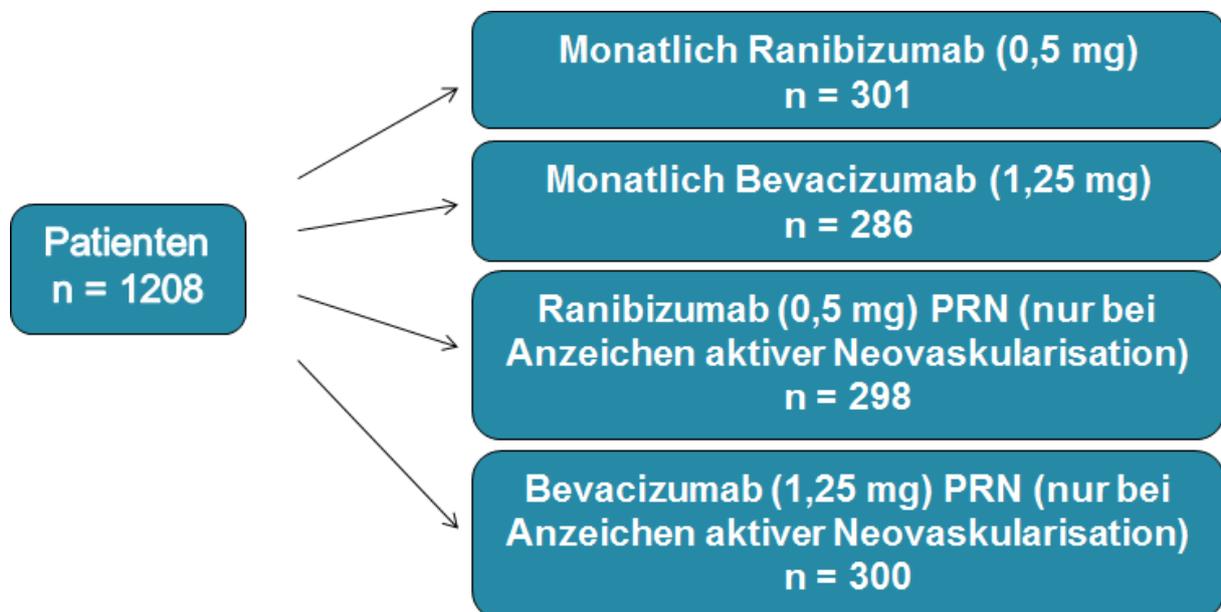


Abbildung 3-43: Behandlungsschema der CATT-Studie

CATT-Studie (75)**Endpunkte:**▪ **Primärer Endpunkt:**

- Durchschnittliche Änderung der Sehschärfe nach 1 Jahr im Vergleich zum Ausgangswert

▪ **Sekundäre Endpunkte:**

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben
- Anzahl der Injektionen
- Änderung der intraretinalen und subretinalen Flüssigkeitsansammlung im OCT
- Änderung der Dicke der Fovea im OCT
- Änderung der Läsionsgröße (Fluoreszenz-Angiographie)
- Inzidenz okkulärer unerwünschter Ereignisse
- Inzidenz systemischer unerwünschter Ereignisse
- Medikamentenkosten pro Jahr

CATT-Studie (75)

Ergebnisse:

Primärer Endpunkt: Durchschnittliche Änderung der Sehschärfe nach 1 Jahr im Vergleich zum Ausgangswert

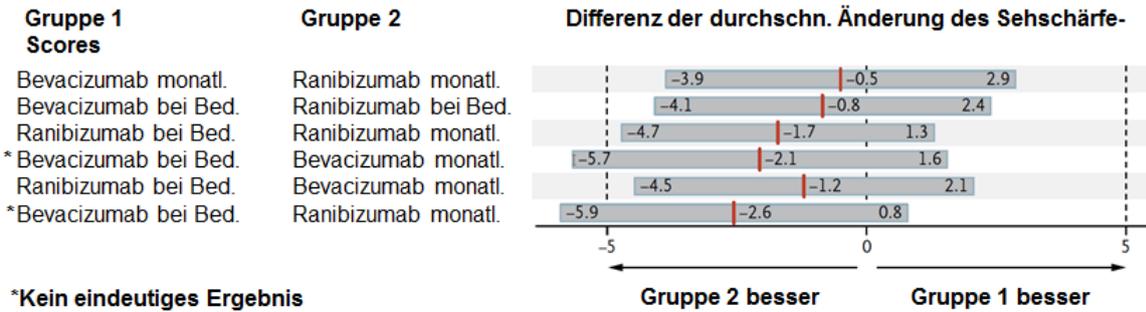


Abbildung 3-44: Durchschnittliche Änderung der Sehschärfe nach 1 Jahr nach Behandlungsschema in der CATT-Studie

Sekundärer Endpunkt: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben

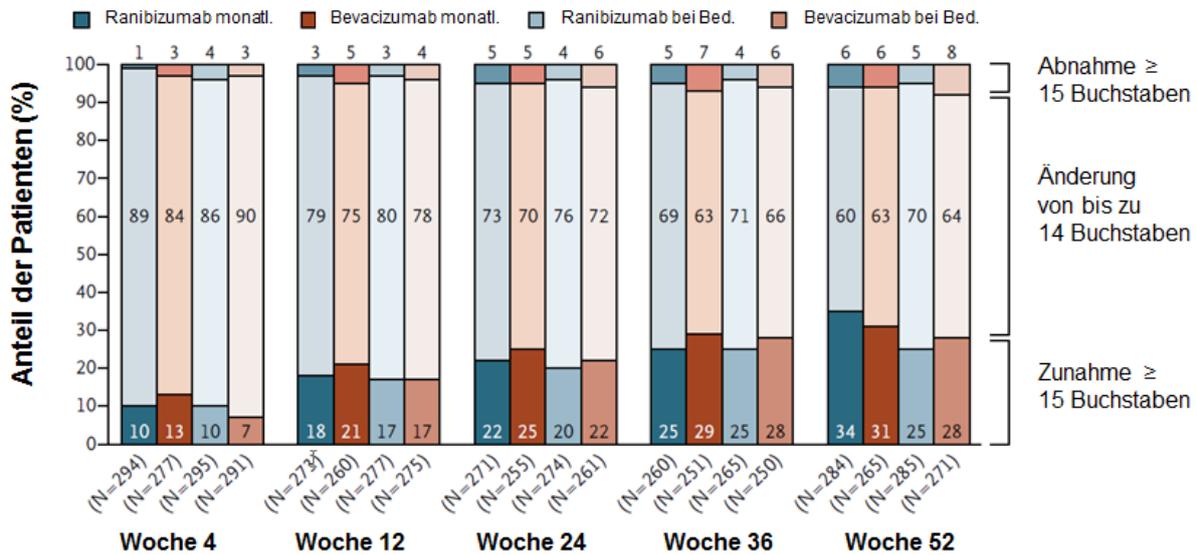


Abbildung 3-45: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach Behandlungsschema in der CATT-Studie

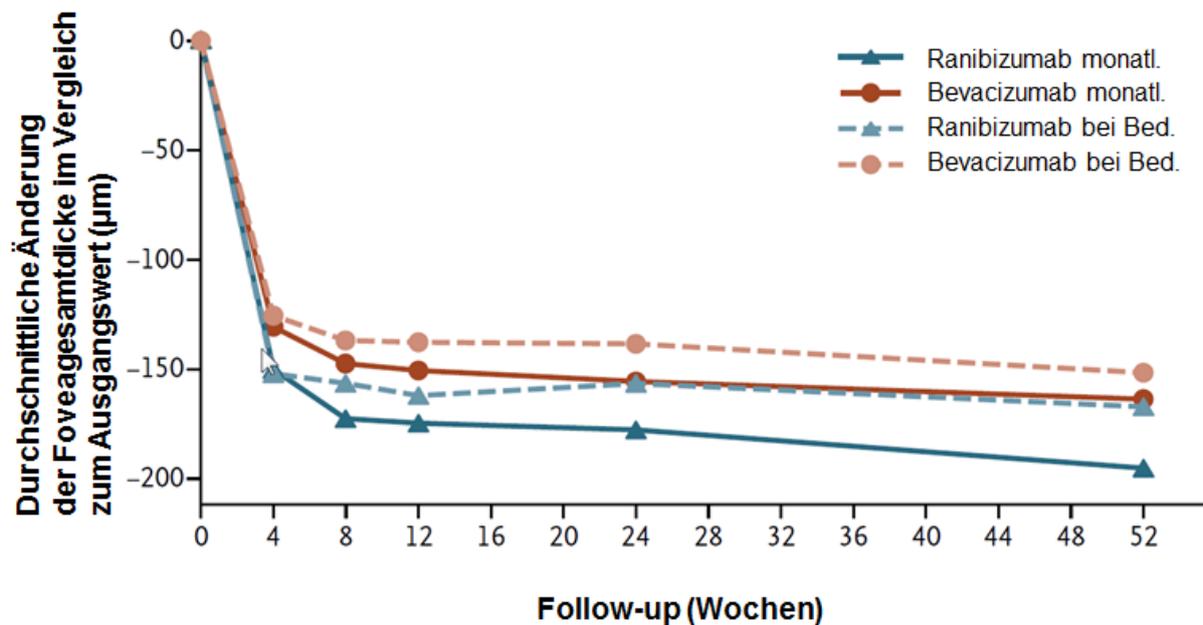
CATT-Studie (75)**Ergebnisse** (Fortsetzung):**Sekundärer Endpunkt:** Änderung der Dicke der Fovea im OCT

Abbildung 3-46: Durchschnittliche Veränderung der Gesamtdicke der Fovea im Vergleich zum Ausgangswert pro Woche in der CATT-Studie bis Woche 52

CATT-Studie (75)

Zusammenfassung:

- Ranibizumab und Bevacizumab waren bei gleichem Dosierungsschema hinsichtlich der Verbesserung der Sehschärfe vergleichbar wirksam.
- Für die monatliche Anwendung betrug die Sehschärfeverbesserung für Bevacizumab bzw. Ranibizumab 8,0 bzw. 8,5 Buchstaben.
- Für Bevacizumab PRN und Ranibizumab PRN wurde eine Sehschärfeverbesserung um 5,9 bzw. 6,8 Buchstaben gezeigt.
- Ranibizumab PRN war vergleichbar mit der monatlichen Anwendung von Ranibizumab (Differenz 1,7 Buchstaben).
- Der Vergleich der beiden Bevacizumab-Dosierungsschemata führte zu keinem eindeutigen Ergebnis (PRN um 2,1 Buchstaben schlechter).
- Auch der Vergleich zwischen Ranibizumab monatlich und Bevacizumab PRN ergab kein eindeutiges Ergebnis (PRN um 2,6 Buchstaben schlechter).
- Die durchschnittliche Verbesserung um 6,8 bzw. 5,9 Buchstaben für Ranibizumab PRN bzw. Bevacizumab PRN ist das beste Ergebnis, das bisher in einer großen multizentrischen klinischen Studie mit Ranibizumab mit einem Dosierungsregime mit einer weniger häufigen als monatlichen Anwendung erzielt wurde.
- Eine mögliche Erklärung dafür ist das Wiederbehandlungskriterium „Aktive Neovaskularisation“. Diese Strategie erlaubte eine Behandlung bei jeglicher Krankheitsaktivität, während in vorangegangenen Studien die Wiederbehandlung in Abhängigkeit von der Zeit oder erst beim Erreichen einer gewissen Netzhautdicke erfolgte.
- Weiterhin erhielten Patienten in der Ranibizumab PRN-Gruppe im 1. Jahr durchschnittlich 7 Injektionen und somit mehr als in anderen ähnlichen PRN-Studien. Außerdem wurden strikte monatliche Verlaufskontrollen durchgeführt.
- Sowohl Bevacizumab als auch Ranibizumab reduzierten deutlich und schnell die Flüssigkeitsansammlung in und unterhalb der Retina.
- Der Anteil an Patienten, bei denen keine Flüssigkeit mehr detektiert werden konnte, war in der Ranibizumab-Gruppe mit monatlicher Anwendung größer als in den anderen Gruppen (43,7% vs. 26,0 % für Bevacizumab monatlich, 23,9% Ranibizumab PRN, 19,2% Bevacizumab PRN).
- Die Patienten in der Bevacizumab PRN-Gruppe erhielten innerhalb des 1. Jahres im Schnitt 0,8 Injektionen mehr als die Patienten der Ranibizumab PRN-Gruppe.
- Die mittlere Abnahme der zentralen Netzhautdicke war für die monatliche Anwendung von Ranibizumab im Vergleich zu allen anderen Gruppen größer (196µm vs. 164µm für Bevacizumab monatlich, 168µm für Ranibizumab PRN, 152µm für Bevacizumab PRN).

DENALI-Studie (71)**Behandlungsschema:**

- Eine Dosis von $6\text{mg}/\text{m}^2$ Verteporfin wurde intravenös über 10 Minuten infundiert, gefolgt von einer photodynamischen Therapie (PDT) über 83 Sekunden, 15 Minuten nach dem Beginn der Infusion
 - mit Standardfluenz (Wellenlänge 689nm, Dosis $50\text{ J}/\text{cm}^2$, Lichtintensität $600\text{ mW}/\text{cm}^2$) oder
 - mit reduzierter Fluenz (Wellenlänge 689nm, Dosis $25\text{ J}/\text{cm}^2$, Lichtintensität $300\text{ mW}/\text{cm}^2$)
- Die Patienten in den Verteporfin PDT-Therapiearmen mit Kombinationstherapie erhielten Verteporfin PDT an Tag 1, sodann PRN in den Monaten 3 bis 11 im Behandlungsintervall von mindestens 90 Tagen.
 - $0,5\text{mg}$ Ranibizumab wurde zu Studienbeginn sowie in den Monaten 1 und 2 verabreicht, sodann PRN im 30-tägigen Intervall in den Monaten 3 bis 11.
- Die Patienten im Ranibizumab-Monotherapiearm erhielten intravitreale Injektionen mit $0,5\text{mg}$ Ranibizumab an Tag 1 und sodann monatlich bis inklusive Monat 11.

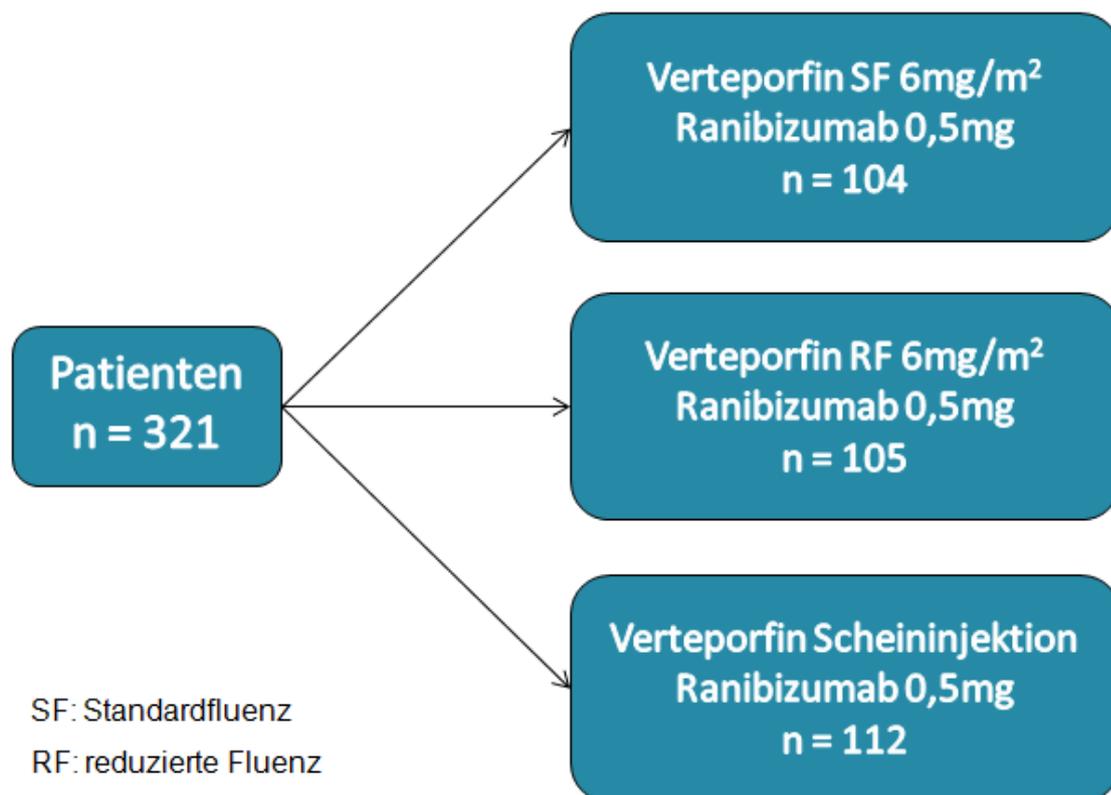


Abbildung 3-47: Studienschema der DENALI-Studie (Flow Chart)

DENALI-Studie (71)

Behandlungsschema (Fortsetzung):

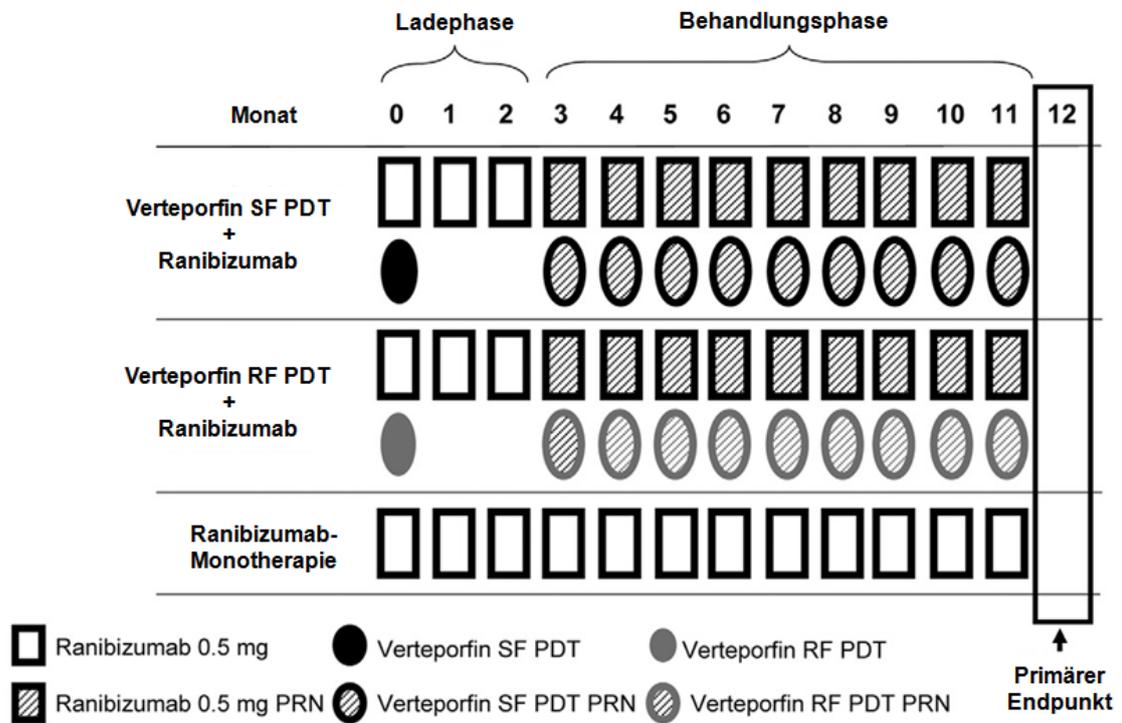


Abbildung 3-48: Behandlungsschema der DENALI-Studie (Dosierungsdiagramm)

DENALI-Studie (71)

Endpunkte:

- Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) mittels *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS)-Karten (Distanz 4m)
- Anatomische Veränderungen mittels optischer Kohärenztomographie (OCT), Fluoreszenzangiographie (FA) und Fundusphotographie
- Inzidenz behandlungsbedingte unerwünschter Ereignisse (UE) und schwerwiegender UE (SUE)

DENALI-Studie (71)

Ergebnisse:

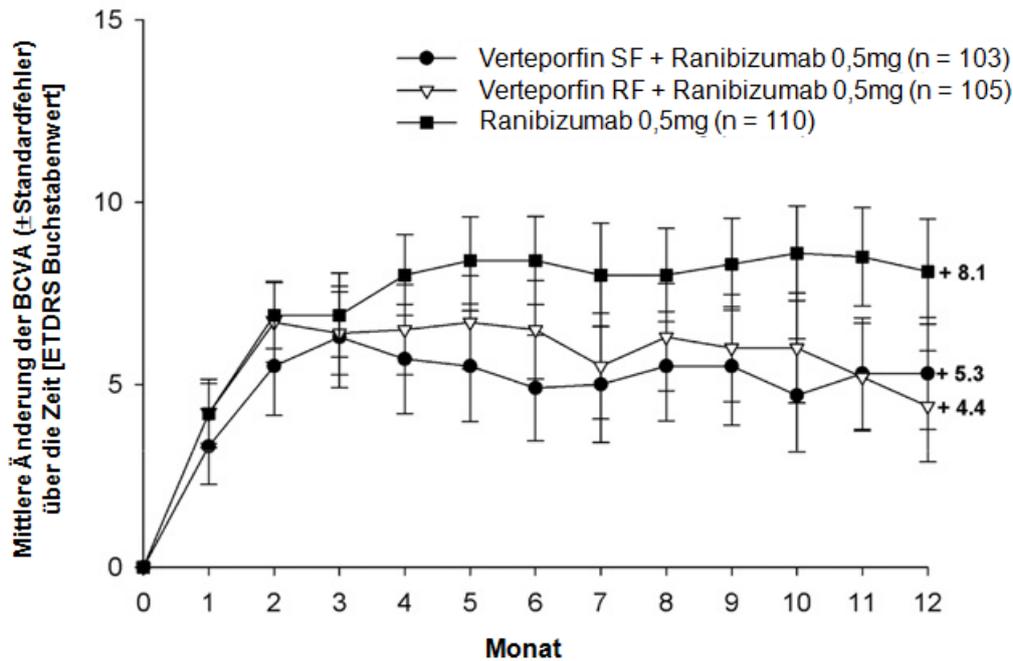


Abbildung 3-49: Mittlere Änderung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) über die Zeit in der DENALI-Studie

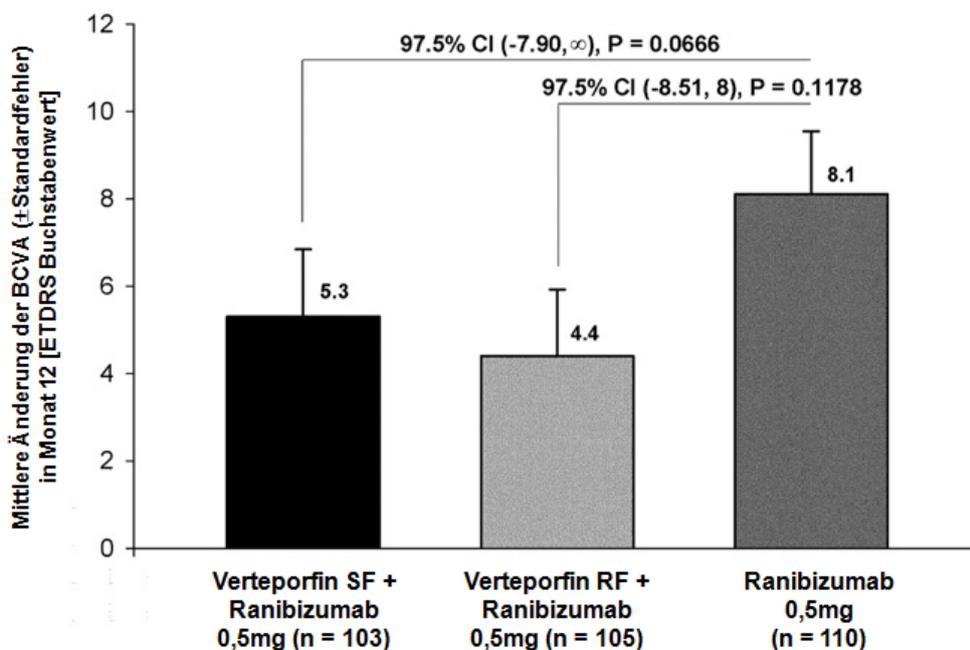


Abbildung 3-50: Mittlere Änderung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) in der DENALI-Studie nach 12 Monaten

DENALI-Studie (71)

Ergebnisse (Fortsetzung):

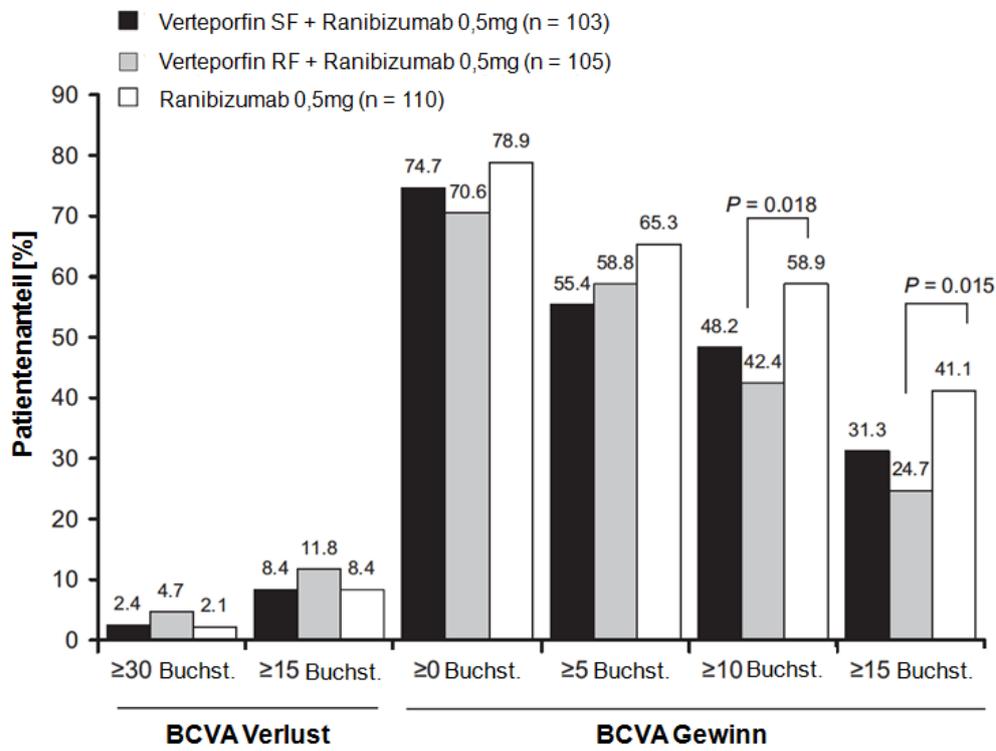


Abbildung 3-51: Patientenanteil mit Visusverlust und -gewinn (BCVA) in der DENALI-Studie nach 12 Monaten

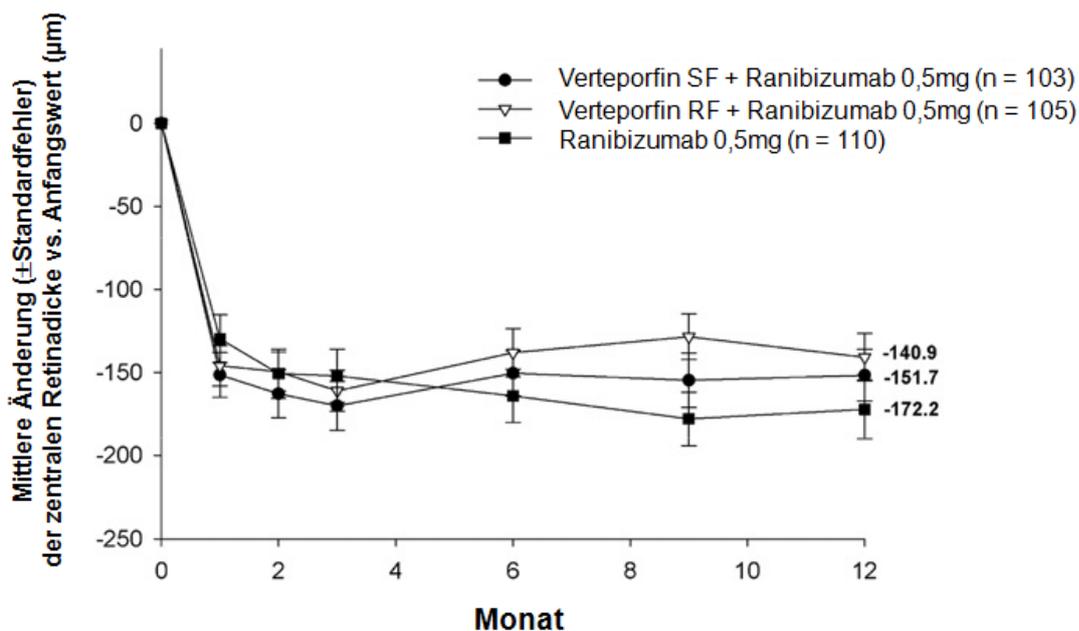


Abbildung 3-52: Änderung der zentralen Retinadicke im Behandlungsverlauf in der DENALI-Studie

DENALI-Studie (71)**Ergebnisse (Fortsetzung):**

Tabelle 3-18: Anzahl (%) der Patienten mit okularen unerwünschten Ereignissen ($\geq 5\%$ in einer der Gruppen) im Studienauge bis Monat 12 in der DENALI-Studie

	Verteporfin Standardfluenz + Ranibizumab 0,5mg (n = 104)	Verteporfin reduzierte Fluenz + Ranibizumab 0,5mg (n = 106)	Ranibizumab 0,5mg (n = 111)
Gesamtzahl okularer UEs	63 (60,6)	56 (52,8)	60 (54,1)
Blepharitis	5 (4,8)	2 (1,9)	4 (3,6)
Blutung der Konjunktiva	12 (11,5)	15 (14,2)	15 (13,5)
Augenschmerzen	20 (19,2)	13 (12,3)	14 (12,6)
Erhöhte Lakrimation	4 (3,8)	6 (5,7)	9 (8,1)
Ödem der Makula	4 (3,8)	5 (4,7)	0 (0,0)
Makulopathie	5 (4,8)	4 (3,8)	0 (0,0)
Myodesopsie	2 (1,9)	11 (10,4)	8 (7,2)
Okulare Hyperämie	7 (6,7)	4 (3,8)	8 (7,2)
Photopsie	1 (1,0)	1 (0,9)	5 (4,5)
Blutung der Retina	4 (3,8)	6 (5,7)	2 (1,8)
Retinaödem	7 (6,7)	3 (2,8)	0 (0,0)
Verringerte Sehschärfe	12 (11,5)	7 (6,6)	7 (6,3)

UEs = unerwünschte Ereignisse

Einer der in die Ranibizumab-Monotherapiegruppe randomisierten Patienten wurde im gesamten Studienverlauf wie die Patienten der Kombinationstherapiegruppe mit Verteporfin / reduzierte Fluenz behandelt. Dieser Patient wurde für die Sicherheitsanalyse als Teil der Verteporfin RF-Kombinationstherapiegruppe ausgewertet.

DENALI-Studie (71)**Zusammenfassung:**

- 286 Patienten (89,1%) schlossen die 12-monatige DENALI-Studie ab.
- Die mittlere Änderung der BCVA in Monat 12 betrug +5,3 Buchstaben in der Verteporfin SF-Gruppe (n=103), +4,4 Buchstaben in der Verteporfin RF-Gruppe (n = 105), jeweils verabreicht als Kombinationstherapie mit 0,5mg Ranibizumab.
- Die mittlere Änderung der BCVA in Monat 12 betrug in der Gruppe mit 0,5mg Ranibizumab-Monotherapie +8,1 Buchstaben (n=110, adjustiertes 97,5%-iges Konfidenzintervall: -7,90 bis unendlich).
- Der Mittelwertvergleich ergab keine Nicht-Unterlegenheit einer der Kombinationstherapiearme im Vergleich zur monatlichen Monotherapie mit Ranibizumab (jeweils $p=0,0666$ sowie $p=0,1178$).
- Ein therapiefreies Intervall ohne Gabe von Ranibizumab von mindestens 3-monatiger Dauer wurde bei 92,6% der Patienten aus der Verteporfin SF-Gruppe erreicht und bei 83,5% der Patienten aus der Verteporfin RF-Gruppe.
- Die mittlere Anzahl Ranibizumab-Injektionen betrug 5,1 Injektionen in der Verteporfin SF-Gruppe, 5,7 Injektionen in der Verteporfin RF-Gruppe sowie 10,5 Injektionen in der Ranibizumab-Monotherapiegruppe.
- Nach 12 Monaten reduzierte sich die zentrale Retinadicke um $151,7\mu\text{m}$ in der Verteporfin SF-Gruppe, um $140,9\mu\text{m}$ in der Verteporfin RF-Gruppe sowie um $172,2\mu\text{m}$ in der Ranibizumab-Monotherapiegruppe.
- Die Sicherheit und Verträglichkeit war für alle Behandlungsregimes vergleichbar und entsprach vorhergehender Studien zu neovaskulärer AMD.
- Die Anzahl okularer schwerwiegender unerwünschter Ereignisse war gering und ereignete sich meist in einer einzelnen Klasse.
- Sowohl die Monotherapie mit Ranibizumab als auch in Kombination mit Verteporfin PDT verbesserte die Sehschärfe nach 12 Monaten.
- Nicht-Unterlegenheit (7 Buchstaben-Grenze) der Kombinationsregimes gegenüber der Monotherapie mit Ranibizumab konnte jedoch nicht gezeigt werden.
- Verteporfin RF zeigt keine klinischen Vorteile gegenüber Verteporfin SF.

EXCITE-Studie (68)**Behandlungsschema:**

- Nach initial drei monatlichen Injektionen wurden die Gruppen 1 und 2 vierteljährlich und die Gruppe 3 monatlich mit Ranibizumab weiter behandelt.
- Die Analyse des primären Endpunktes fand in Monat 12 statt.

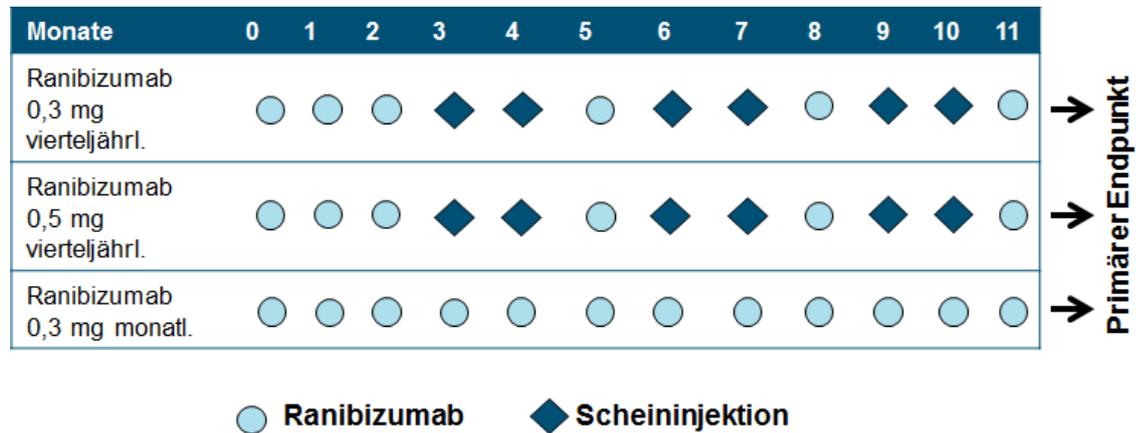


Abbildung 3-53: Behandlungsschema der EXCITE-Studie

EXCITE-Studie (68)

Endpunkte:

- **Primärer Endpunkt:**

- Änderung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA)

- **Sekundäre Endpunkte:**

- Anteil der Patienten mit den folgenden Veränderungen der BCVA zwischen Baseline und Monat 12: Verschlechterung um <15 Buchstaben, Verschlechterung um ≥ 30 Buchstaben, Verbesserung um ≥ 0 Buchstaben, Verbesserung um ≥ 15 Buchstaben
- Änderung der zentralen Netzhautdicke
- Änderung der CNV-Größe in FA zwischen Baseline und Monat 12
- Sicherheit und Verträglichkeit

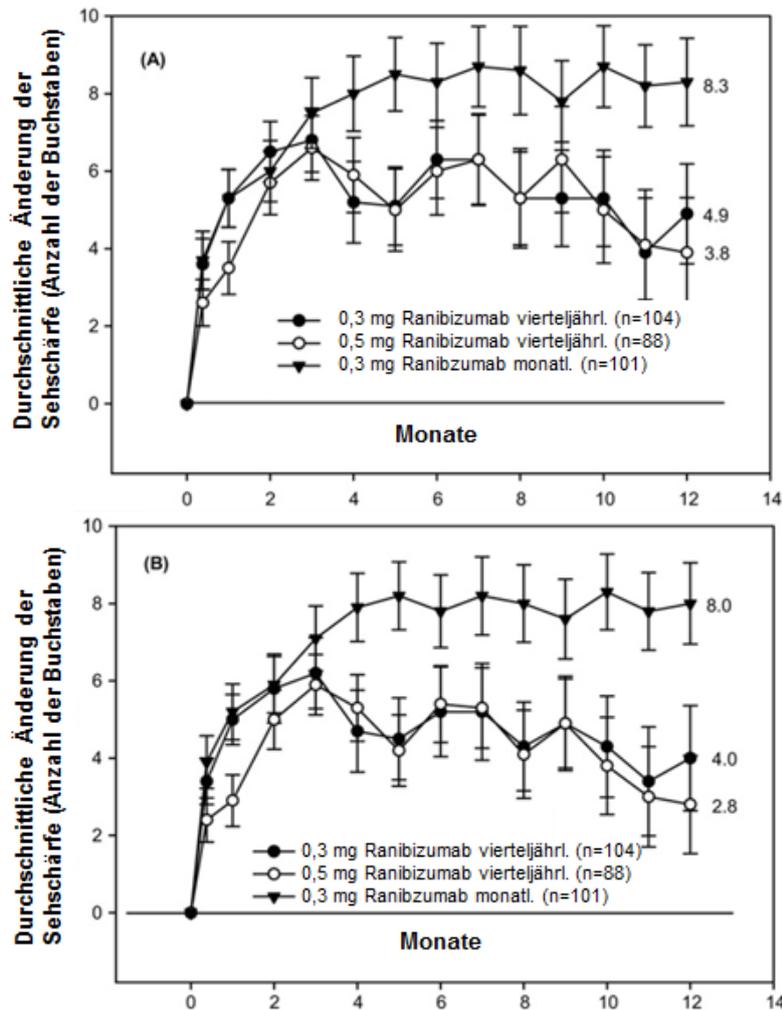
EXCITE-Studie (68)**Ergebnisse:****Primärer Endpunkt:** Änderung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA)

Abbildung 3-54: Durchschnittliche Veränderung der Sehschärfe (A, oben) in der PP-Population und (B, unten) in der ITT-Population pro Monat in der EXCITE-Studie bis Monat 14

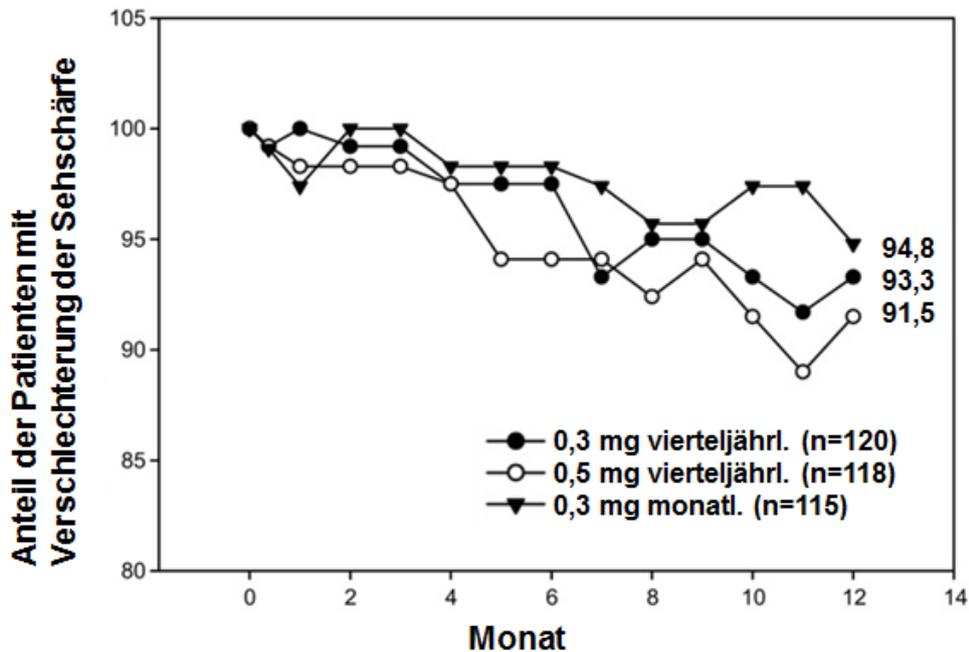
EXCITE-Studie (68)**Ergebnisse** (Fortsetzung):**Sekundärer Endpunkt:** Anteil der Patienten mit Verschlechterung der BCVA (< 15 Buchstaben) in der ITT Population

Abbildung 3-55: Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe pro Monat in der EXCITE-Studie bis Monat 14

EXCITE-Studie (68)

Ergebnisse (Fortsetzung):

Sekundärer Endpunkt: Anteil der Patienten mit Verbesserung der BCVA (≥ 15 Buchstaben)

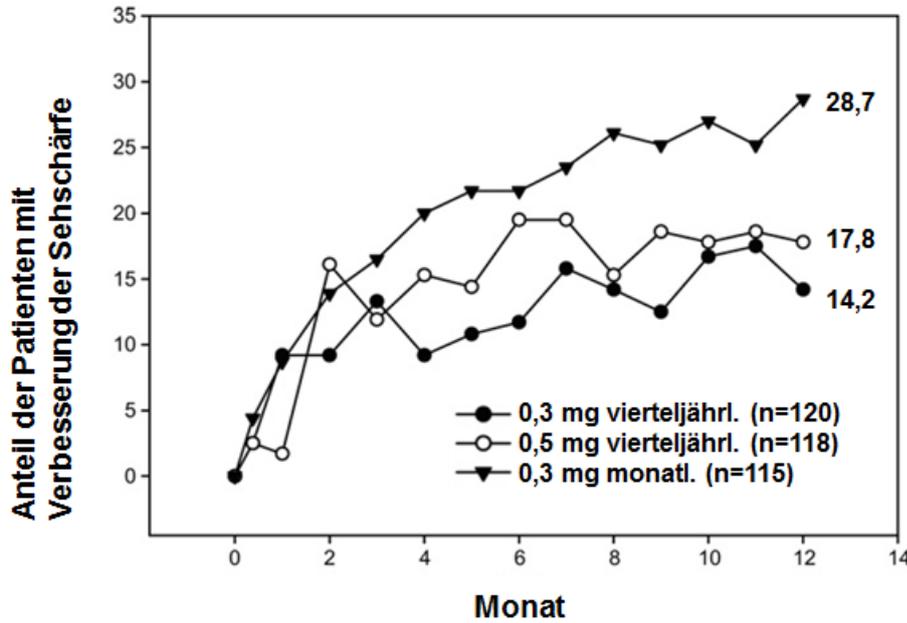


Abbildung 3-56: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe pro Monat in der EXCITE-Studie bis Monat 14

Sekundärer Endpunkt: Änderung der zentralen Netzhautdicke (CRT)

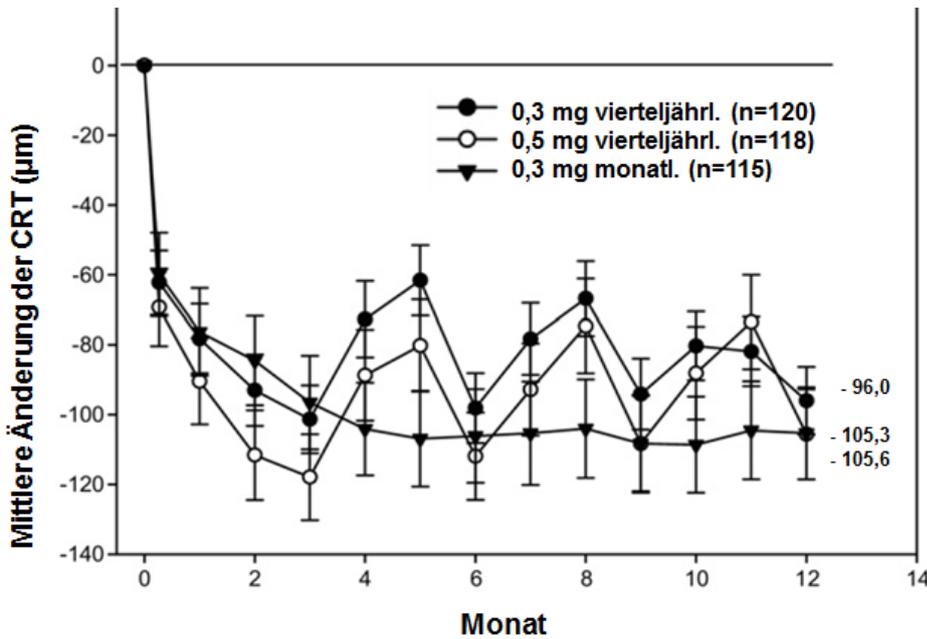


Abbildung 3-57: Mittlere Änderung der zentralen Netzhautdicke pro Monat in der EXCITE-Studie bis Monat 14

EXCITE-Studie (68)**Zusammenfassung:**

- EXCITE ist die erste Studie, in der Ergebnisse zur Sehschärfe für eine monatliche Anwendung von Ranibizumab direkt mit den Ergebnissen für ein vierteljährliches Dosierungsregime zur Behandlung von Patienten mit subfovealer CNV infolge AMD verglichen wurden.
- Die EXCITE-Studie beinhaltete eine strenge Analyse des vierteljährlichen Dosierungsregimes mit monatlichen Studienvisiten und OCT-Messungen, die ein monatliches Monitoring der funktionellen und der anatomischen Veränderungen im Studienauge umfasste.
- Die Studie erlaubte somit (im Gegensatz zur PIER-Studie; (33, 34)) auch einen Vergleich zu Zeitpunkten, an denen beim vierteljährlichen Dosierungsregime keine Behandlung stattfand.
- Das vierteljährliche Dosierungsregime war im Hinblick auf die Wirksamkeit dem monatlichen Dosierungsregime unterlegen.
- Mit der vierteljährlichen Anwendung war es im Gegensatz zur monatlichen Anwendung nicht möglich, die in den ersten 3 Monaten erworbene Sehschärfeverbesserung aufrecht zu erhalten.
- Ein deutlicher Unterschied zwischen dem vierteljährlichen und dem monatlichen Dosierungsregime konnte bereits ab Monat 4 beobachtet werden.
- Alle Gruppen zeigten eine initiale Verbesserung der zentralen Netzhautdicke (*Central Retinal Thickness*, CRT). Diese blieb in der Gruppe der monatlichen Anwendung bis zum Ende der Studie nahezu konstant. Für die Gruppen mit vierteljährlicher Anwendung dagegen konnte nach der initialen Verbesserung der CRT ein intermittierender Verlauf zwischen den Behandlungen beobachtet werden.
- Das vierteljährliche Dosierungsregime war im Hinblick auf die Wirksamkeit dem monatlichen Dosierungsregime unterlegen.
- Mit der vierteljährlichen Anwendung war es im Gegensatz zur monatlichen Anwendung nicht möglich, die in den ersten 3 Monaten erworbene Sehschärfeverbesserung aufrecht zu erhalten.
- Ein deutlicher Unterschied zwischen dem vierteljährlichen und dem monatlichen Dosierungsregime konnte bereits ab Monat 4 beobachtet werden.
- Alle Gruppen zeigten eine initiale Verbesserung der CRT. Diese blieb in der Gruppe der monatlichen Anwendung bis zum Ende der Studie nahezu konstant. Für die Gruppen mit vierteljährlicher Anwendung dagegen konnte nach der initialen Verbesserung der CRT ein intermittierender Verlauf zwischen den Behandlungen beobachtet werden.
- Das vierteljährliche Dosierungsregime war im Hinblick auf die Wirksamkeit dem monatlichen Dosierungsregime unterlegen.

EXCITE-Studie (68)**Zusammenfassung** (Fortsetzung):

- Mit der vierteljährlichen Anwendung war es im Gegensatz zur monatlichen Anwendung nicht möglich, die in den ersten 3 Monaten erworbene Sehschärfeverbesserung aufrecht zu erhalten.
- Ein deutlicher Unterschied zwischen dem vierteljährlichen und dem monatlichen Dosierungsregime konnte bereits ab Monat 4 beobachtet werden.
- Alle Gruppen zeigten eine initiale Verbesserung der CRT. Diese blieb in der Gruppe der monatlichen Anwendung bis zum Ende der Studie nahezu konstant. Für die Gruppen mit vierteljährlicher Anwendung dagegen konnte nach der initialen Verbesserung der CRT ein intermittierender Verlauf zwischen den Behandlungen beobachtet werden.

Fazit:

- Die Ergebnisse aus dem direkten Vergleich der monatlichen mit der vierteljährlichen Anwendung von Ranibizumab in der EXCITE-Studie stehen mit den klinischen Leitlinien für die Behandlung mit Ranibizumab in Einklang (70).
- Diese empfehlen ein striktes monatliches Monitoring mit rechtzeitiger Wiederbehandlung bei rezidivierender Krankheitsaktivität, um das bestmögliche Behandlungsergebnis für Patienten zu erzielen.

HORIZON-Studie (37)**Behandlungsschema:**

- Einschluss von Patienten aus den MARINA-, ANCHOR- und FOCUS-Studien
 - 600 zuvor mit Ranibizumab behandelte Patienten
 - 190 zuvor in eine Placebogruppe randomisierte und zur Behandlung mit Ranibizumab gewechselte Patienten (Cross-Over)
 - 63 Ranibizumab-naive Patienten
- Gabe von 0,5mg Ranibizumab in Intervallen von ≥ 30 Tagen (Open Label) für ≥ 2 Jahre
- Maximal 12 Injektionen pro Jahr

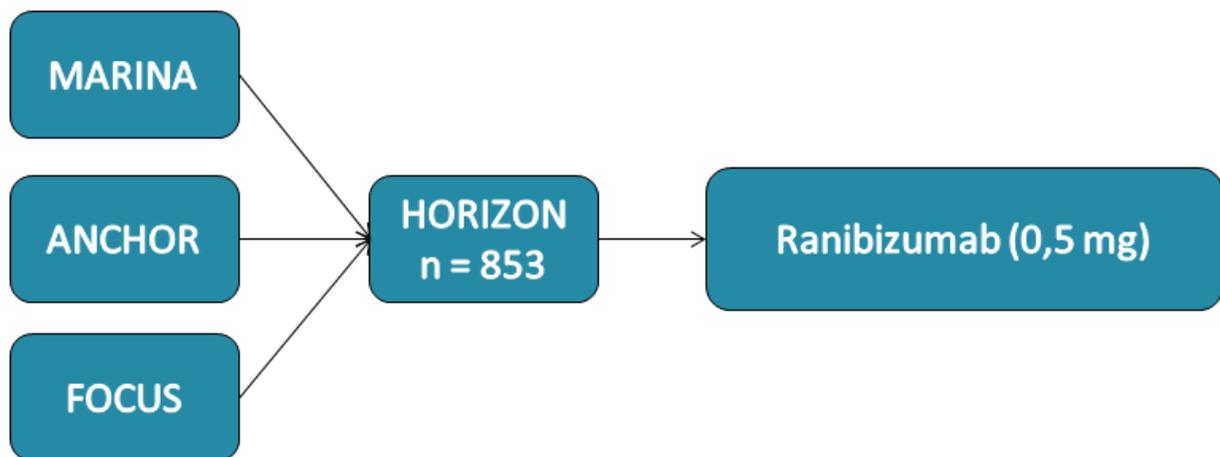


Abbildung 3-58: Studienschema der HORIZON-Studie

HORIZON-Studie (37)

Endpunkte:

Primärer Endpunkt:

- Inzidenz und Schweregrad okularer unerwünschter Ereignisse (UE) im Studienauge
- Inzidenz und Schweregrad nicht-okularer UEs im Studienauge

Sekundärer Endpunkt:

- Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) mittels *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS)-Karten

HORIZON-Studie (37)**Ergebnisse:****Primärer Endpunkt:** Okulare unerwünschte Ereignisse im Studienauge

Tabelle 3-19: Okulare unerwünschte Ereignisse im Studienauge in der HORIZON-Studie

Kategorie	Anzahl Patienten n (%)		
	Zuvor mit Ranibizumab behandelt (n=600)	Cross-Over zur Behandlung mit Ranibizumab (n=190)	Ranibizumab- naiv (n=63)
Mittlere Zahl an Injektionen (SD)			
Anfängliche Studie + HORIZON	27,8 (5,4)	5,4 (4,8)	0
Nur HORIZON	4,4 (5,3)	4,8 (5,0)	0
Sämtliche UEs	474 (79,0)	155 (81,6)	31 (49,2)
Zum Studien- oder Behandlungsabbruch führende UEs	9 (1,5)	5 (2,6)	0
Schwerwiegende UEs (SUEs)	48 (8,0)	8 (4,2)	0
Hauptsächliche SUEs im Studienauge			
Endophthalmitis	1 (0,2)*	0	0
Intraokulare Entzündung	1 (0,2)	0	0
Rhegmatogene Ablösung der Retina	0	0	0
Riss in der Retina	0	0	0
Blutung des Glaskörpers	2 (0,3)	1 (0,5)	0
Verletzung der Linse	0	0	0
Intraokulare Entzündungen, gesamt [†]	10 (1,7)	5 (2,6)	0
Iritis	4 (0,7)	4 (2,1)	0
Vitritis	5 (0,8) [‡]	1 (0,5)	0
Iridozyklitis	2 (0,3)	0	0
Uveitis	2 (0,3) [‡]	0	0
Glaukom [§]	19 (3,2)	8 (4,2)	2 (3,2)
Katarakt, gesamt	75 (12,5)	23 (12,1)	4 (6,3)
Katarakt ^{††}	51 (8,5)	16 (8,4)	3 (4,8)
Nukleäre Katarakt	16 (2,7)	3 (1,6)	0

Subkapsuläre Katarakt	6 (1,0)	2 (1,1)	0
Kortikale Katarakt	6 (1,0)	5 (2,6)	1 (1,6)
Lentikuläre Katarakt	2 (0,3)	0	0
Jegliche Erhöhung des AID ≥ 30 mmHg nach dem Anfangswert	48/584 (8,2)	12/189 (6,3)	0
Jegliche prätherapeutische [¶] Erhöhung des AID ≥ 30 mmHg nach dem Anfangswert	12/579 (2,1)	1/188 (0,5)	0
Jegliche posttherapeutische ^{**} Erhöhung des AID ≥ 30 mmHg	38/414 (9,2)	11/166 (6,6)	0

UE = unerwünschtes Ereignis; AID = Augennendruck; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SD = Standardabweichung

Gezählt wurde die Anzahl Patienten, welches das Ereignis erlitten; individuelle Fallzahlen müssen nicht unbedingt die Gesamtsumme des Systems ergeben, da pro Patient mehrere Ereignisse auftreten können. Vor dem Einschluss in die HORIZON-Studie auftretende unerwünschte Ereignisse wurden ausgeschlossen. Bei Patienten, welche zur Behandlung mit Ranibizumab wechselten (Cross-Over) und ihre erste Ranibizumab-Injektion im Rahmen der HORIZON-Studie erhielten, wurde vor der ersten Injektion auftretende UEs ausgeschlossen.

*Ein Patient erlitt eine leichte Endophthalmitis

†Intraokulare Entzündungen bestanden in: Iritis, Vitritis, Iridozyklitis, Uveitis, Hypopyon, virale Iritis und Entzündungen der vorderen Kammer.

‡Ein Patient erlitt eine schwere Uveitis und eine schwere Vitritis

§Einschließlich der *Preferred Terms*: Glaukom, grenzwertiges Glaukom, okuläre Hypertonie, Weitwinkelglaukom, Normaldruckglaukom, Engwinkelglaukom

||Bei 2 Patienten wurden schwerwiegende Fälle von Katarakt dokumentiert.

¶Vor Beginn der Studienbehandlung zu Visiten nach Tag 0

**Sechzig Minuten nach der Ranibizumab-Injektion zu den Visiten

††Unter den Patienten mit phakischen Augen zu Studienbeginn von HORIZON betrug die Gesamtereignisrate für Katarakt 21,4% (72/336) bei den zuvor mit Ranibizumab behandelten Patienten, 20,4% (23/113) bei den Cross-Over-Patienten sowie 10,8% (4/37) bei den Ranibizumab-naiven Patienten

HORIZON-Studie (37)**Ergebnisse (Fortsetzung):****Primärer Endpunkt:** Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse im Studienauge

Tabelle 3-20: Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse im Studienauge in der HORIZON-Studie

Kategorie	Anzahl Patienten n (%)		
	Zuvor mit Ranibizumab behandelt (n=600)	Cross-Over zur Behandlung mit Ranibizumab (n=190)	Ranibizumab- naiv (n=63)
Sämtliche UEs	488 (81,3)	150 (78,9)	45 (71,4)
Häufigste UEs			
Nasopharyngitis	57 (9,5)	16 (8,4)	2 (3,2)
Hyoptonie	52 (8,7)	17 (8,9)	6 (9,5)
SUEs	190 (31,7)	53 (27,9)	18 (28,6)
Zum Studien- oder Behandlungsabbruch führende UEs	29 (4,8)	1 (0,5)	3 (4,8)
Gesamtzahl Todesfälle	39 (6,5)	10 (5,3)	7 (11,1)
Nicht-vaskuläre	28 (4,7)	3 (1,6)	7 (11,1)
Vaskuläre	11 (1,8)	7 (3,7)*	0
Möglicherweise mit der systemischen VEGF-Inhibition assoziierte UEs			
Hypertonie ^{†,§}	66 (11,0)	21 (11,1)	8 (12,7)
Nicht-okulare Blutung [‡]	38 (6,3)	12 (6,3)	2 (3,2)
SUEs	11 (1,8)	5 (2,6)	0
ATEs	52 (8,7)	9 (4,7)	3 (4,8)
SUEs	34 (5,7)	5 (2,6)	1 (1,6)
Proteinurie [§]	1 (0,2)	0	1 (1,6)
APTC-definierte ATEs	32 (5,3)	10 (5,3)*	2 (3,2)
Myokardinfarkt	13 (2,2) [¶]	4 (2,1)	1 (1,6)
Tödlich	5 (0,8)	2 (1,1)	0
Nicht tödlich	11 (1,3)	2 (1,1)	1 (1,6)
Ischämischer Schlaganfall	13 (2,2)	1 (0,5)	0
Tödlich	1 (0,2)	0	0

Nicht tödlich	12 (2,0)	1 (0,5)	0
Hämorrhagischer Schlaganfall	2 (0,3)	1 (0,5)	0
Tödlich	0	0	0
Nicht tödlich	2 (0,3)	1 (0,5)	0
Schlaganfall, unbekannt	1 (0,2)	0	1 (1,6)
Tödlich	1 (0,2)	0	0
Nicht tödlich	0	0	1 (1,6)

UE = unerwünschtes Ereignis; APTC = *Antiplatelet Trialist's Collaboration*; ATE = Arterielles thromboembolisches Ereignis; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Gezählt wurde die Anzahl Patienten, welches das Ereignis erlitten; individuelle Fallzahlen müssen nicht unbedingt die Gesamtsumme des Systems ergeben, da pro Patient mehrere Ereignisse auftreten können. Vor dem Einschluss in die HORIZON-Studie auftretende unerwünschte Ereignisse wurden ausgeschlossen. Bei Patienten, welche zur Behandlung mit Ranibizumab wechselten (Cross-Over) und ihre erste Ranibizumab-Injektion im Rahmen der HORIZON-Studie erhielten, wurde vor der ersten Injektion auftretende UEs ausgeschlossen.

*Inklusive 1 Patient mit unbekannter Todesursache in der Cross-over-Gruppe

†Inklusive der *Preferred Terms*: Hypertonie, erhöhter Blutdruck, erhöhte Diastole, Blutdruckschwankungen, erhöhte Systole und hypertensives Herzsyndrom. Vom Prüfarzt definierte Hypertonie betraf 52 Fälle der zuvor mit Ranibizumab behandelten Patienten, 11 Cross-Over-Patienten und 6 Ranibizumab-naive Patienten.

‡Inklusive zerebrale Blutung, Ekchymose, Epistaxe, gastrointestinale Blutung, Hämatemese, Hämatochezie, Hämatom, Hämaturie, Hämoptyse, Hämorrhagie, Blutung an der Injektionsstelle, Erhöhte Verletzungsneigung, intraventrikuläre Blutung, Melena, postprozedurale Blutung, rektale Blutung, Subarachnoidalblutung, Subduralblutung, uterine Blutung sowie vaginale Blutung.

§Keine als schwerwiegend berichtet

||Arterielle thromboembolische Ereignisse nach APTC beinhalten die Kategorien vaskuläre Todesfälle (inklusive unbekannte Todesursache), nicht-tödliche Myokardinfarkte und nicht-tödliche Schlaganfälle.

¶Zwei Patienten erlitten einen nicht-tödlichen Myokardinfarkt und einen tödlichen Myokardinfarkt; 1 Patient erlitt 2 nicht-tödliche Myokardinfarkte und einen tödlichen Myokardinfarkt

HORIZON-Studie (37)

Ergebnisse (Fortsetzung):

Sekundärer Endpunkt: Veränderung der BCVA

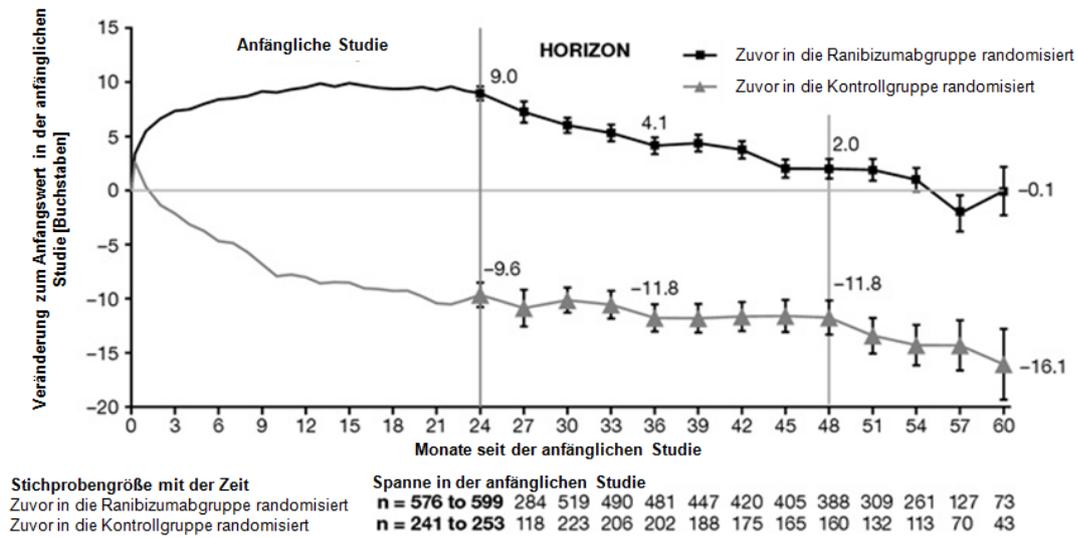


Abbildung 3-59: Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) in der HORIZON-Studie

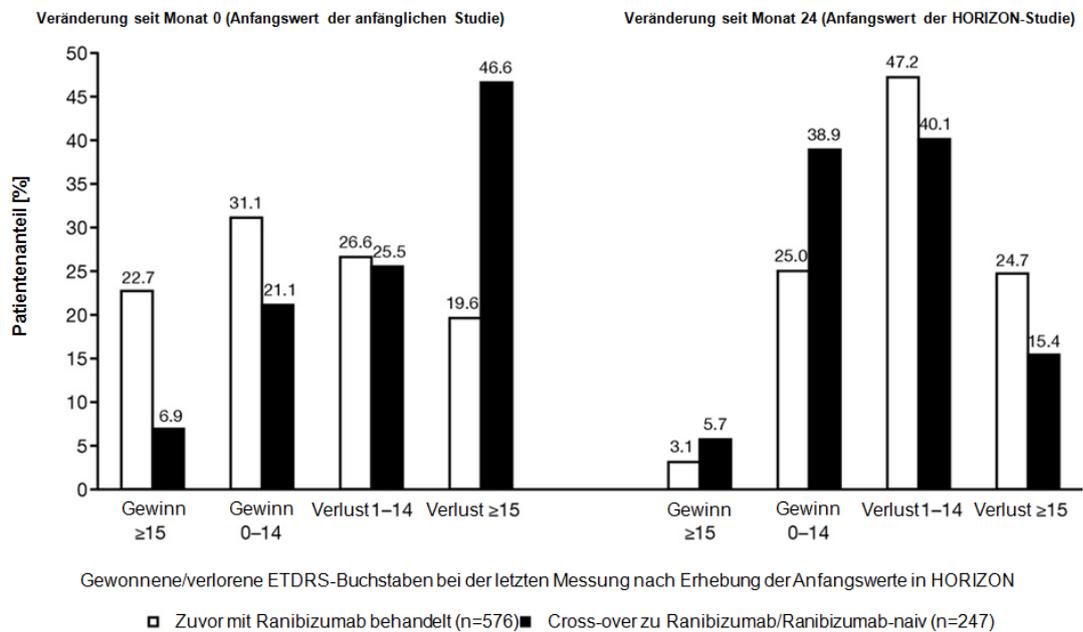


Abbildung 3-60: Patientenanteil mit Visusgewinn und -verlust in der HORIZON-Studie

HORIZON-Studie (37)

Zusammenfassung:

- Bei den wichtigsten UEs (inkl. erhöhter Augeninnendruck, intraokulare Entzündung und Katarakt) wurde in der ≥ 2 -jährigen Erweiterungsphase eine geringe Ereignisrate berichtet.
- Diese Rate war mit denjenigen aus den anfänglichen Studien konsistent.
- Die geringere Rate intraokularer Entzündungen in HORIZON im Vergleich zu FOCUS (in der lyophilisiertes Ranibizumab in kurzem zeitlichem Abstand zur photodynamischen Therapie verabreicht wurde) kann in der Anwendung der Ranibizumab-Monotherapie mit einer von der FDA zugelassenen Rezeptur in Flüssigform für HORIZON liegen.
- Die unterschiedlichen Raten für Katarakt unter den Patienten mit phakischen Studienaugen zu Anfang der HORIZON-Studie sowie der Anteil an Patienten mit thromboembolischen Ereignissen nach APCT waren nicht statistisch signifikant (jeweils $p=0,20$ sowie $p=0,76$ im Vergleich zwischen der gepoolten mit Ranibizumab behandelten+Cross-Over-Gruppen vs. Ranibizumab-naiven Patienten).
 - Diese post-hoc-Ergebnisse müssen jedoch mit Vorsicht betrachtet werden, da die Studie nicht über eine ausreichende Teststärke verfügte, um kleine Unterschiede zu detektieren.
- Es wird spekuliert, dass nach dem Wechsel von einer strikten monatlichen Behandlung mit Ranibizumab zu einer weniger häufigen, PRN-Dosierung Zeichen für eine Destabilisierung der Erkrankung ermittelt wurden.
- Das häufigste okulare UE betraf die Verschlechterung bzw. das Voranschreiten der AMD.
- Die maximale Verbesserung der Sehkraft nach monatlicher Gabe verschlechterte sich mit der Zeit.
- Patienten aus der Cross-Over-Gruppe und Ranibizumab-naive Patienten erfuhren einen weniger ausgeprägten Verlust der Sehschärfe als die zuvor mit Ranibizumab behandelten Patienten. Dies liegt möglicherweise an einem „Floor“-Effekt.
- Der Verlust der Sehschärfe in der HORIZON-Studie kann an weniger häufigen Nachsorgeuntersuchungen oder an weniger strikten objektiven Wiederbehandlungskriterien liegen.
- Insgesamt schienen die wiederholten intravitrealen Injektionen mit Ranibizumab über einen Zeitraum von 4 Jahren oder mehr gut verträglich zu sein.
- Im Mittel verblieb die Sehkraft der mit Ranibizumab behandelten Patienten für ≥ 4 Jahre stabil, systemische und okulare unerwünschte Ereignisse waren selten.

IVAN-Studie (76)**Behandlungsschema:**

- Alle Patienten erhielten an den Visiten 0, 1 und 2 eine intravitreale Injektion.
- Die Untersuchung der Patienten erfolgte monatlich inkl. OCT und Fundusphotographie
- PRN: Wiederbehandlung mit 3 weiteren monatlichen Dosierungen
- **Wiederbehandlungskriterien:**
 - Subretinale Flüssigkeit
 - Zunahme intraretinaler Flüssigkeit
 - Frische Blutung
 - BCVA-Abnahme um ≥ 10 Buchstaben
 - Leckage (Fluoreszenz-Angiographie) $>25\%$ der Läsion
 - Größenzunahme der CNV

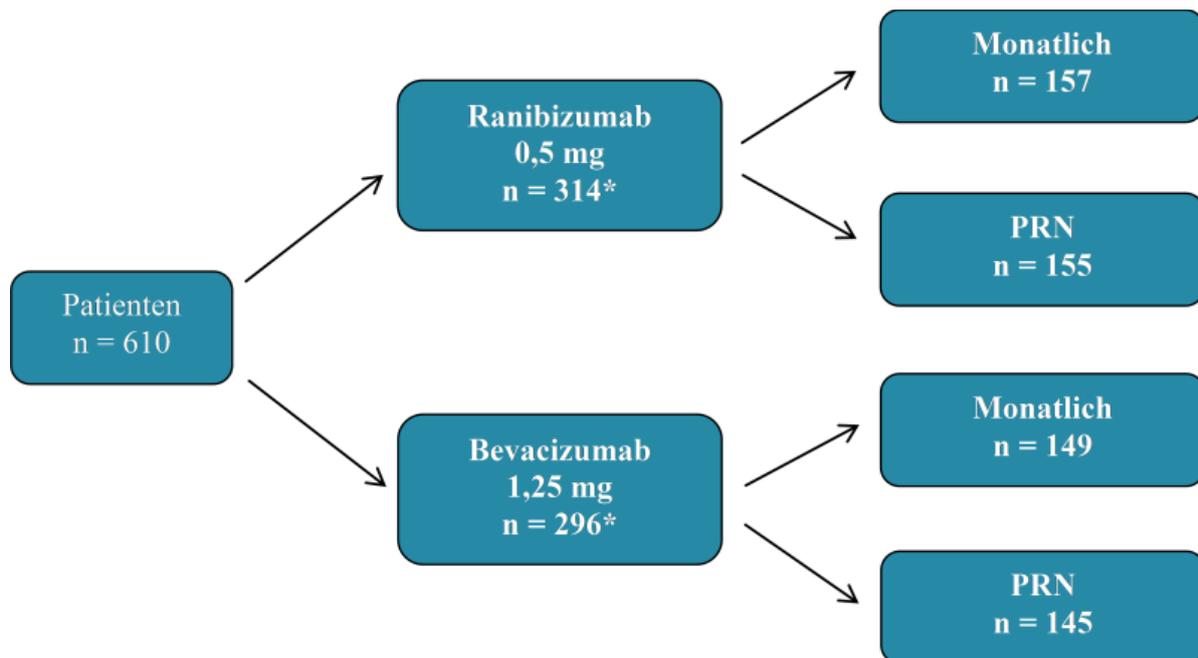


Abbildung 3-61: Behandlungsschema der IVAN-Studie

* je 2 Patienten unterbrachen die Studie vor Erhalt der ersten drei Injektionen; PRN=*Pro Re Nata* / bei Bedarf

IVAN-Studie (76)

Endpunkte:

- **Interimsanalyse nach 12 Monaten (Primäre Endpunkte):**
 - Bestkorrigierte Sehschärfe, BCVA (ETDRS)
 - Unerwünschte Ereignisse: Arteriothrombotische Ereignisse und Herzversagen

- **Primärer Endpunkt nach 24 Monaten:**
 - Bestkorrigierte Sehschärfe, BCVA (ETDRS)

- **Sekundäre Endpunkte nach 12 und nach 24 Monaten:**
 - Unerwünschte Ereignisse
 - EQ-5D (Lebensqualität)
 - Kosten
 - Kontrast-Sensitivität, Nah-Sehschärfe und Leseindex
 - Läsions-Morphologie und Ergebnisse aus FA und OCT
 - Serum-VEGF-Konzentration

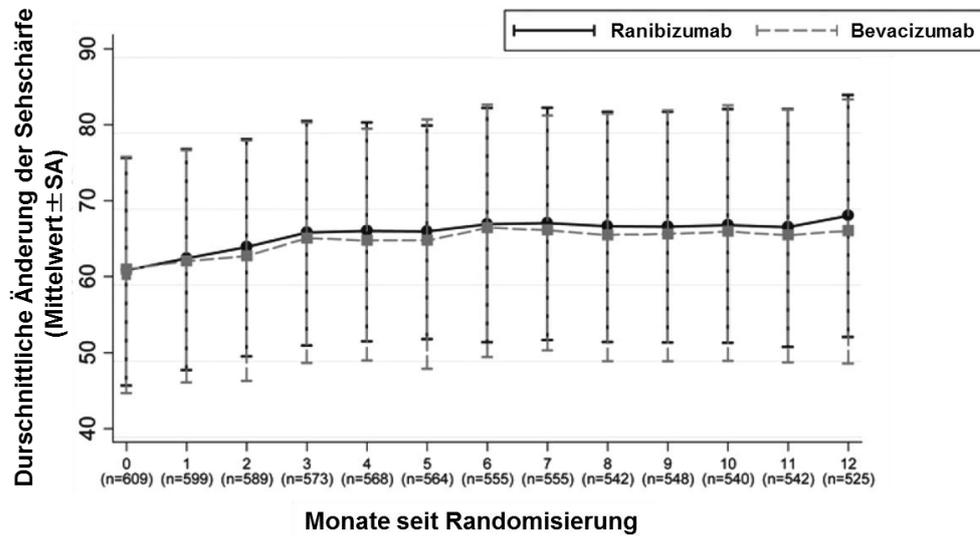
IVAN-Studie (76)**Ergebnisse:****Interimsanalyse (Primärer Endpunkt): BCVA nach 12 Monaten**

Abbildung 3-62: Mittlere Änderung der BCVA nach 12 Monaten in der IVAN-Studie

IVAN-Studie (76)

Zusammenfassung:

- Die IVAN-Studie lieferte für den Vergleich von Ranibizumab und Bevacizumab im Hinblick auf die Sehschärfe in der Interimsanalyse nach 1 Jahr kein eindeutiges Ergebnis.
- Der durchschnittliche Unterschied zwischen Ranibizumab und Bevacizumab betrug 2 Buchstaben zugunsten von Ranibizumab (Bevacizumab minus Ranibizumab: -1,99 Buchstaben; 95% KI -4,04 – 0,06).
- Die Unterschiede bzgl. der Sehschärfe zwischen der monatlichen und der PRN-Anwendung waren gering und zeigten, dass die Behandlungsregime vergleichbar sind (PRN minus monatlich: -0,35 Buchstaben; 95% KI -2,40 – 1,70).
- Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Substanzen oder den Behandlungsregimen im Hinblick auf die sekundären Messungen der Sehfunktion oder der Lebensqualität.
- Angiographische und tomographische Messwerte fielen für die monatliche Anwendung besser aus, zeigten jedoch keine Unterschiede zwischen Ranibizumab und Bevacizumab.
- Die Gesamtdicke der Fovea war bei monatlicher Anwendung um 9% niedriger (GMR [*Geometric mean ratio*] 0,91; 95% KI 0,86 – 0,97, p=0,005).
- Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu denen der Sehschärfe, für die die Unterschiede zwischen den Substanzen größer waren als zwischen den Behandlungsregimen.
- Die Serum-VEGF-Konzentrationen zeigten, dass eine intravitreal injizierte Substanz in die Blutzirkulation eintritt.
- Nach 1 Jahr waren die VEGF-Konzentrationen für die Bevacizumab-Gruppen signifikant niedriger (GMR 0,47; 95% KI 0,41 – 0,54, p<0,0001) und für die Gruppen mit PRN-Regime signifikant höher (GMR 1,23; 95% KI 1,07 – 1,42, p=0,004).
- Dies könnte mit der Bindung von Bevacizumab, einem kompletten humanisierten Antikörper, erklärt werden. Ranibizumab ist nur ein Antikörper-Fragment.
- Diese Ergebnisse stimmen mit denen bisheriger Beobachtungen überein, wobei deren klinische Bedeutung vor dem Hintergrund, dass alle anderen Messungen für beide Substanzen und Dosierungsregime vergleichbar sind, schwer zu beurteilen ist.
- Es ist möglich, dass die Folgen unterschiedlicher VEGF-Konzentrationen im Blut erst bei einem längeren Follow-up in Erscheinung treten.
- Sowohl Ranibizumab als auch Bevacizumab zeigten ein günstiges Sicherheitsprofil.
- Artherothrombotische Ereignisse oder Herzversagen, die primären Sicherheitsendpunkte der Interimsanalyse, betrug <2%.
- In den Ranibizumab-Gruppen traten diese Ereignisse häufiger auf als in den Bevacizumab-Gruppen (OR 0,23; 95% KI 0,05 – 1,07, p=0,03). Es gab jedoch keine Unterschiede zwischen den beiden Dosierungsregimen.

IVAN-Studie (76)**Zusammenfassung** (Fortsetzung):

- Die Kosten für die monatliche Anwendung von Ranibizumab waren am höchsten.
- Die Unterschiede zwischen der monatlichen Anwendung und der PRN-Behandlung waren für Bevacizumab nicht signifikant.
- Die Extrapolation der Ergebnisse für die PRN-Behandlung lässt erwarten, dass der Wechsel von Ranibizumab auf Bevacizumab für das Gesundheitssystem (NHS) zu einer Einsparung von 84,5 Millionen Pfund führen könnte (basierend auf der Behandlung von 17.295 Augen in England/Jahr).
- Nach 1 Jahr zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Substanzen und den Dosierungsregimen im Hinblick auf die Mortalität, auf das Auftreten eines schweren systemischen UE oder auf 2 MedDRA-spezifische System-Organklassen mit >10 Patienten-spezifischen Ereignissen (kardiale Probleme, medikamentöse oder operative Eingriffe).

MARINA-Studie (32)

Behandlungsschema:

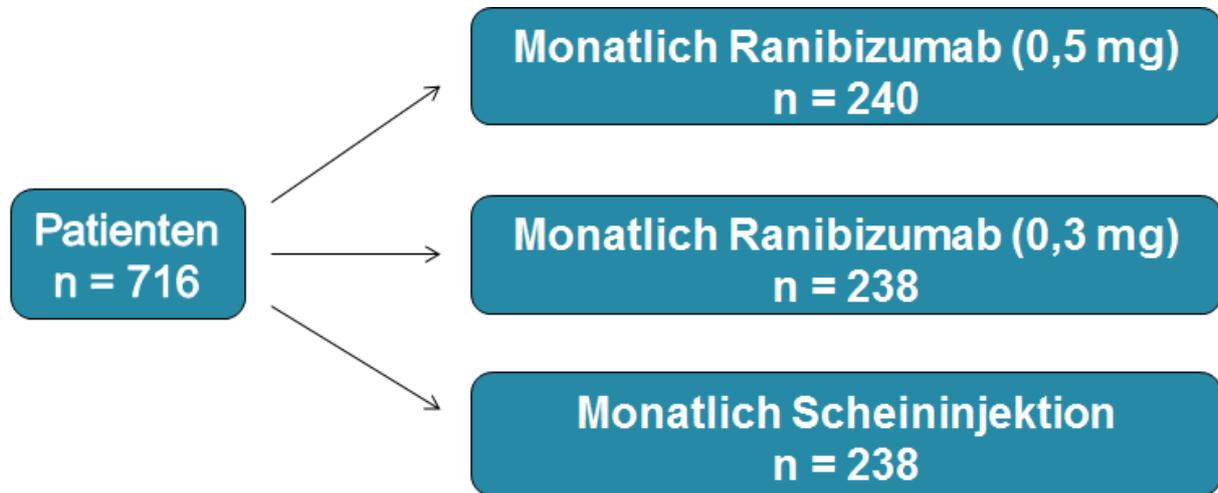


Abbildung 3-63: Behandlungsschema der MARINA-Studie

MARINA-Studie (32)**Endpunkte:****▪ Primäre Endpunkte:**

- Anteil der Patienten mit Sehschärfeverlust von <15 Buchstaben (ETDRS, entsprechend 3 Zeilen) im Vergleich zu Baseline nach 12 Monaten
- Sicherheit und Verträglichkeit von monatlichen, intravitrealen Injektionen von Ranibizumab

▪ Sekundäre Endpunkte:

- Veränderung der Sehschärfe von Baseline bis Monat 12
- Anteil der Patienten mit Sehschärfverbesserung um ≥ 15 Buchstaben im Vergleich zu Baseline
- Anteil der Patienten mit Snellen-Äquivalent von 20/200 (0,1) oder schlechter nach 12 Monaten
- Effektivität und Wohlbefinden bei der Behandlung über 12 Monate an Hand des *Visual Function Questionnaire-25* (VFQ-25)
- Größe der CNV und Ausmaß der Leckage nach 12 Monaten (FA)

MARINA-Studie (32)**Ergebnisse:**

Primärer Endpunkt (nach 12 Monaten): Anteil der Patienten mit Sehschärfeverlust von <15 Buchstaben (ETDRS)

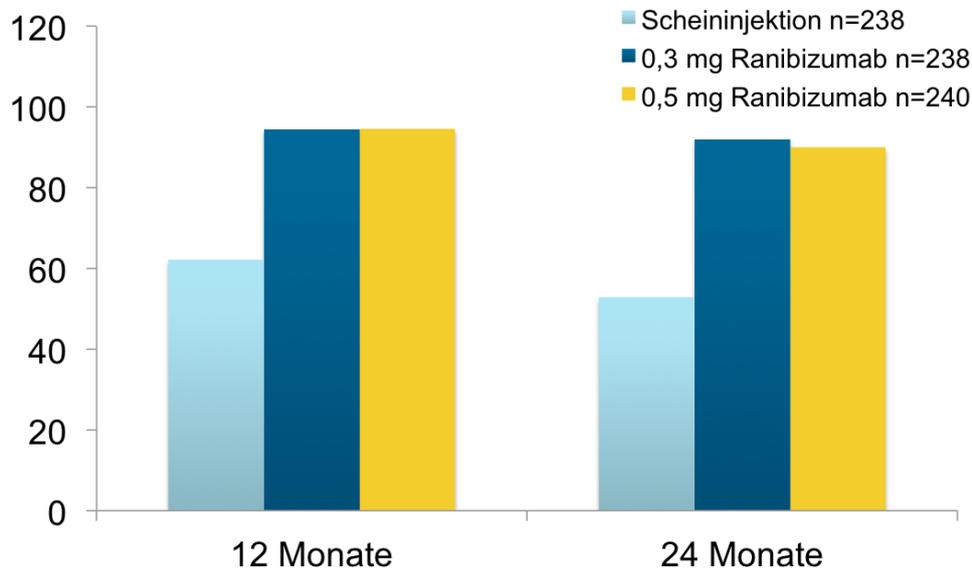


Abbildung 3-64: Anteil der Patienten mit Sehschärfeverlust von <15 ETDRS-Buchstaben nach 12 und 24 Monaten in der MARINA-Studie

Primärer Endpunkt (nach 12 Monaten): Anteil der Patienten mit Sehschärfeverlust von <15 Buchstaben aufgeteilt nach verschiedenen Subgruppen

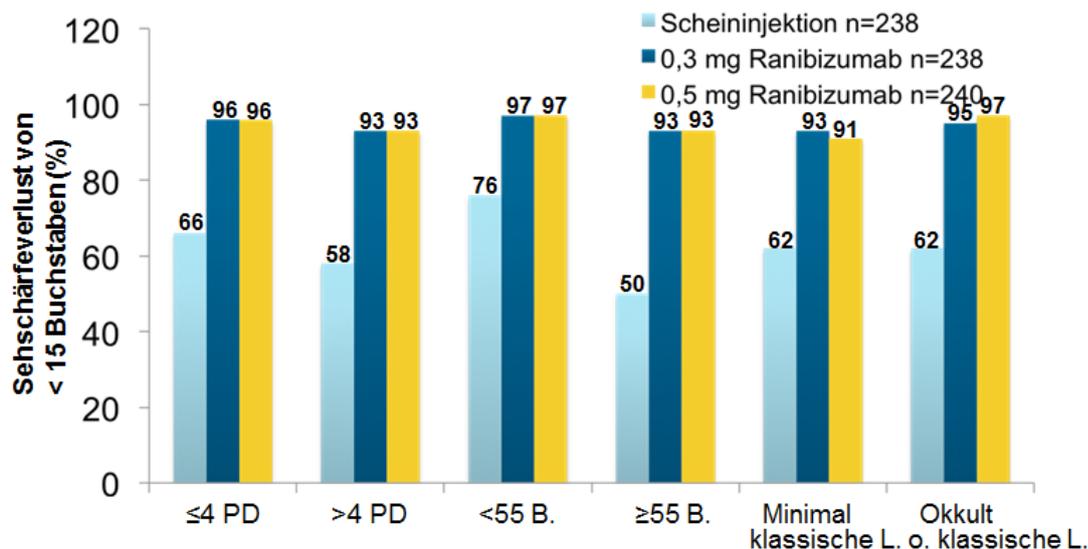


Abbildung 3-65: Anteil der Patienten mit Sehschärfeverlust von <15 Buchstaben nach 12 Monaten für Subgruppen in der MARINA-Studie

MARINA-Studie (32)**Ergebnisse (Fortsetzung):**

Primärer Endpunkt (nach 24 Monaten): Anteil der Patienten mit Sehschärfeverlust von <15 Buchstaben aufgeteilt nach verschiedenen Subgruppen

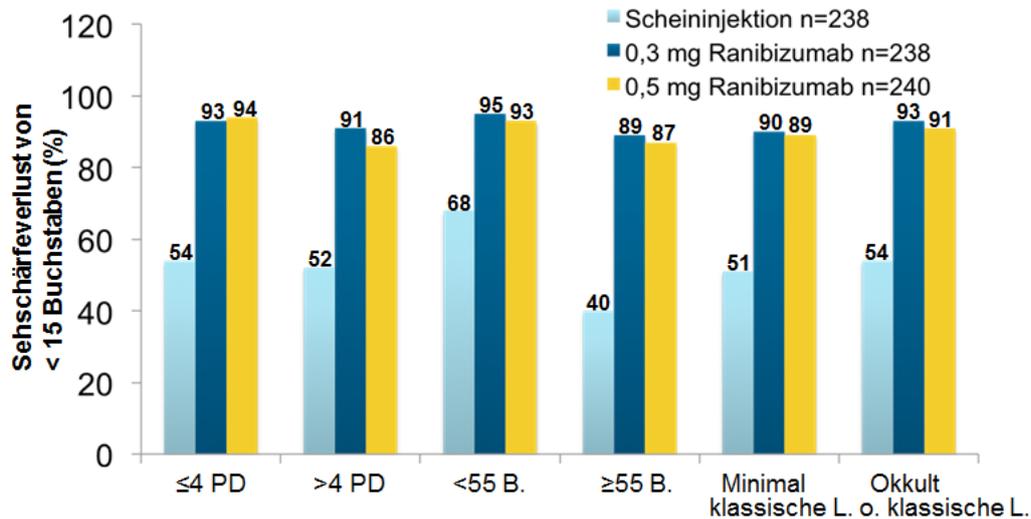


Abbildung 3-66: Anteil der Patienten mit Sehschärfeverlust von <15 Buchstaben nach 24 Monaten für Subgruppen in der MARINA-Studie

Sekundärer Endpunkt: Anteil der Patienten mit Sehschärfverbesserung um ≥15 Buchstaben im Vergleich zu Baseline

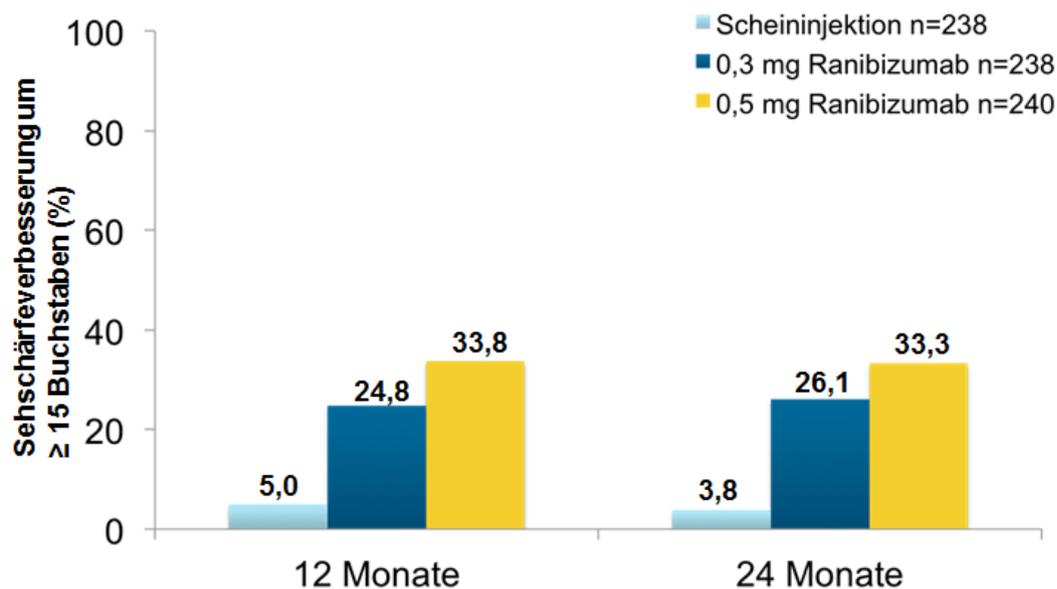


Abbildung 3-67: Anteil der Patienten mit einer Sehschärfverbesserung um ≥15 Buchstaben im Vergleich zum Anfangswert nach 12 und 24 Monaten in der MARINA-Studie

MARINA-Studie (32)

Ergebnisse (Fortsetzung):

Sekundärer Endpunkt: Durchschnittliche Änderung der Sehschärfe

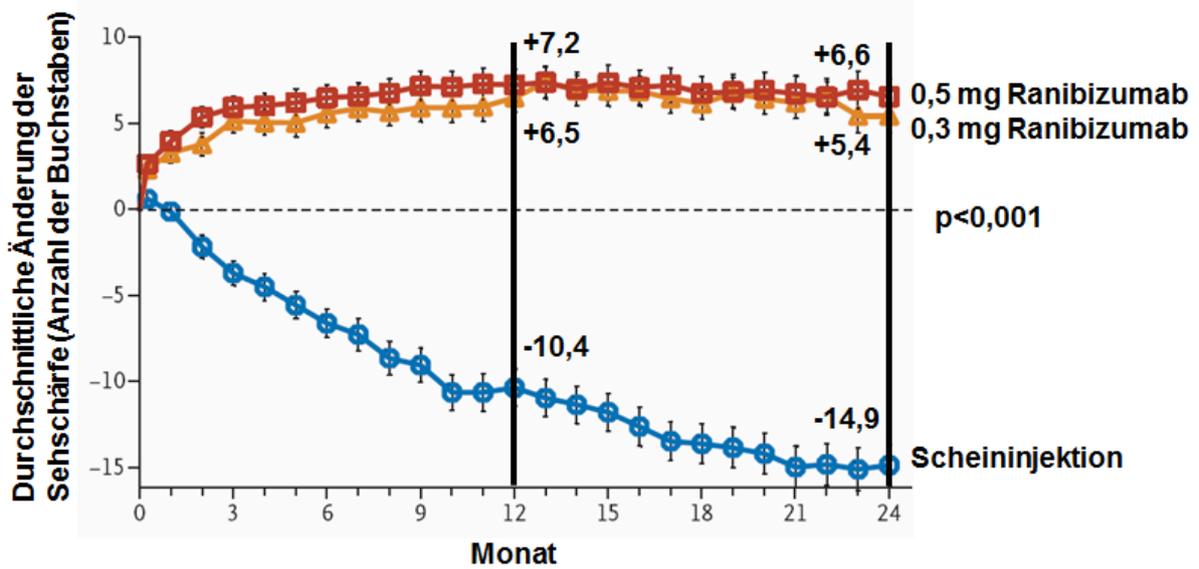


Abbildung 3-68: Durchschnittliche Änderung der Sehschärfe pro Monat in der MARINA-Studie bis Monat 24

Sekundärer Endpunkt: Anteil der Patienten mit Snellen-Äquivalent von 20/40 (0,5) oder besser

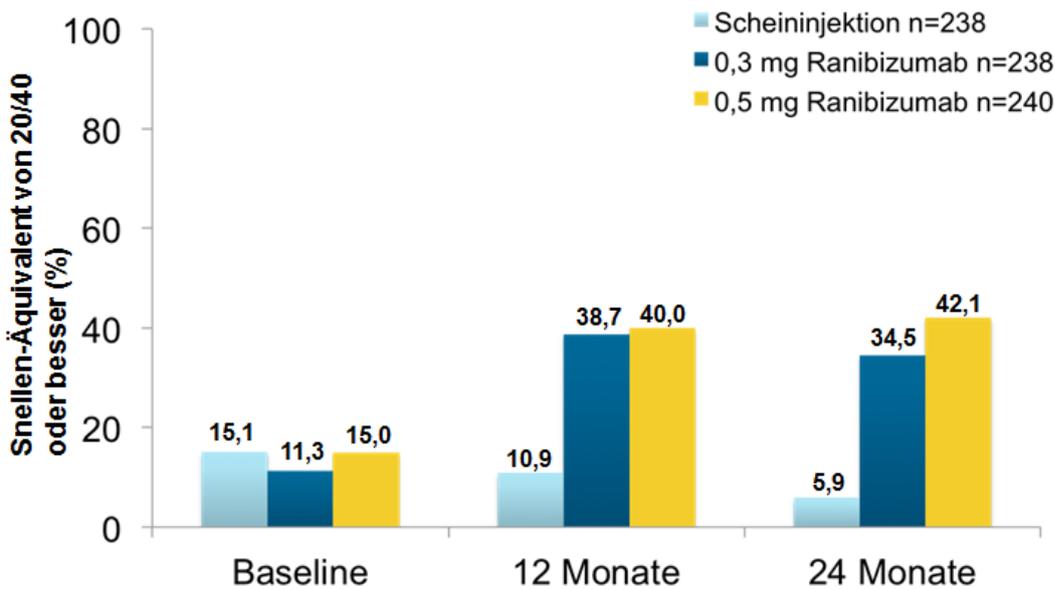


Abbildung 3-69: Anteil der Patienten mit einem Snellen-Äquivalent von 20/40 oder besser in der MARINA-Studie: Anfangswert und Werte nach 12 und 24 Monaten

MARINA-Studie (32)**Ergebnisse (Fortsetzung):**

Sekundärer Endpunkt: Anteil der Patienten mit Snellen-Äquivalent von 20/20 (1,0) oder besser

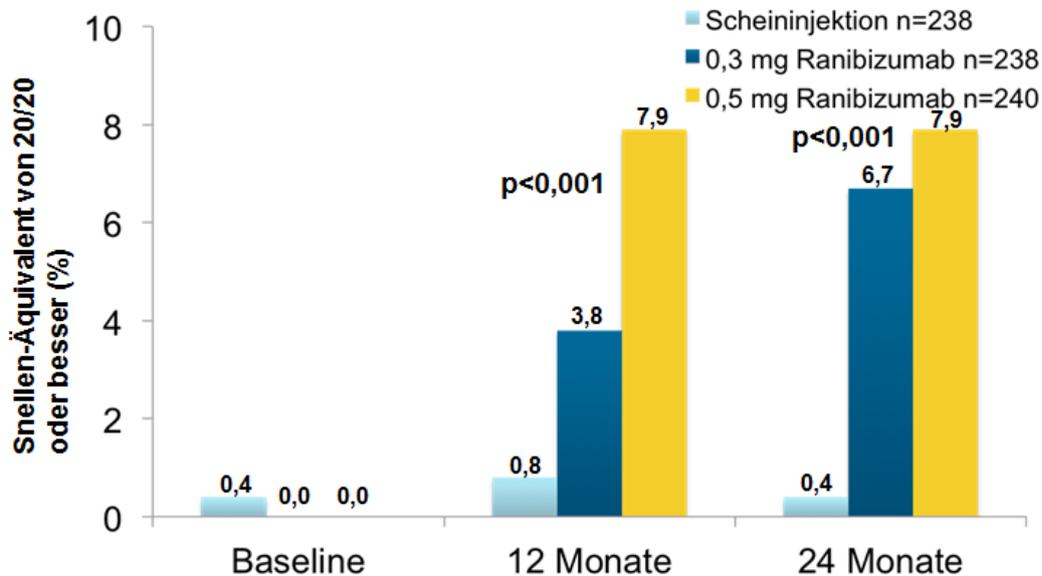


Abbildung 3-70: Anteil der Patienten mit einem Snellen-Äquivalent von 20/20 oder besser in der MARINA-Studie: Anfangswert und Werte nach 12 und 24 Monaten

Sekundärer Endpunkt: Anteil der Patienten mit Snellen-Äquivalent von 20/200 (0,1) oder schlechter

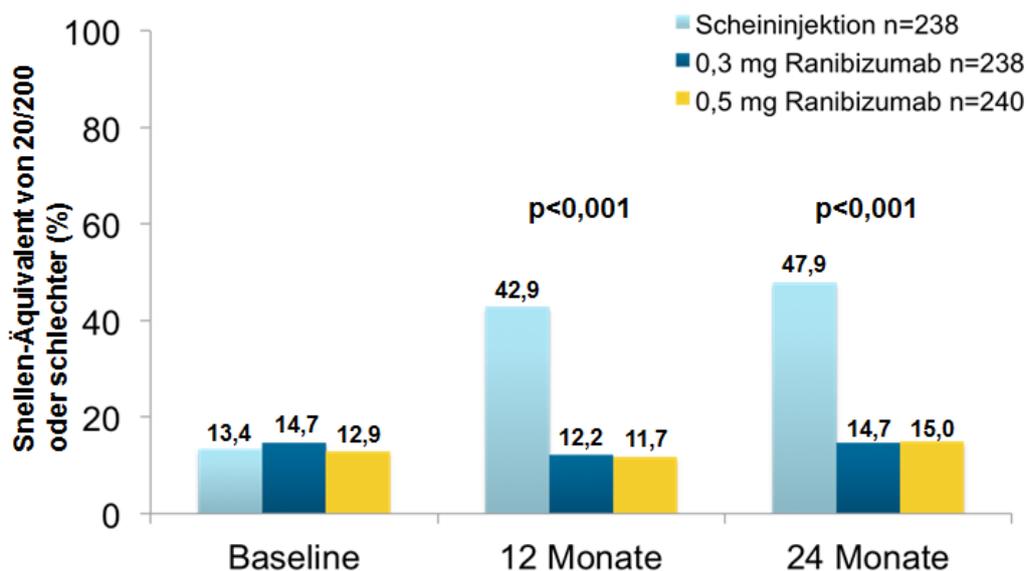


Abbildung 3-71: Anteil der Patienten mit einem Snellen-Äquivalent von 20/200 oder schlechter in der MARINA-Studie: Anfangswert und Werte nach 12 und 24 Monaten

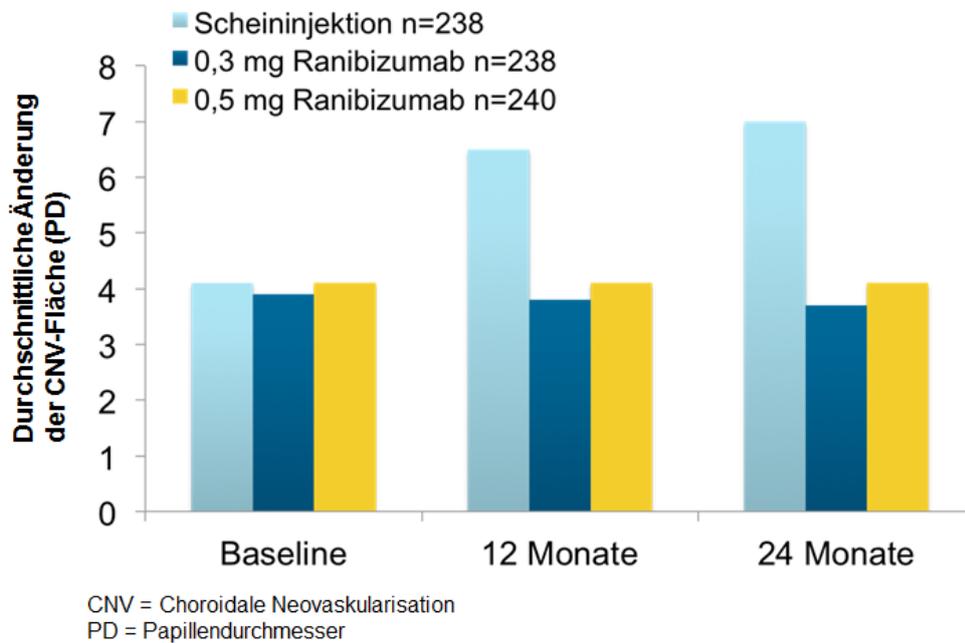
MARINA-Studie (32)**Ergebnisse** (Fortsetzung):**Sekundärer Endpunkt:** Änderung der CNV-Fläche

Abbildung 3-72: Durchschnittliche Änderung der CNV-Fläche in der MARINA-Studie: Anfangswert und Werte nach 12 und 24 Monaten

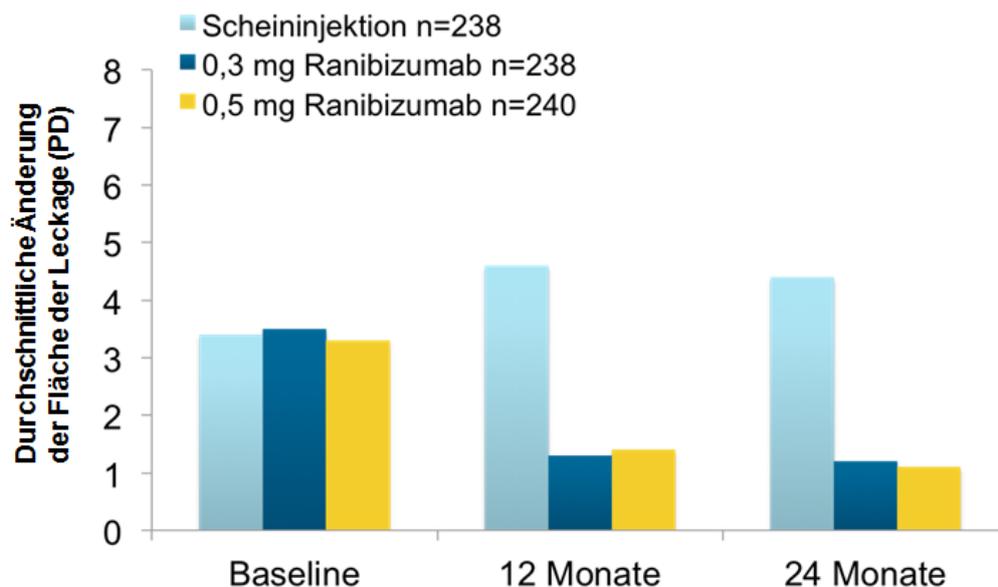
Sekundärer Endpunkt: Änderung der Fläche der Leckage

Abbildung 3-73: Durchschnittliche Änderung der Leckage-Fläche in der MARINA-Studie: Anfangswert und Werte nach 12 und 24 Monaten

MARINA-Studie (32)**Zusammenfassung:**

- Mit der monatlichen Anwendung von Ranibizumab konnte bei Patienten mit neovaskulärer AMD nicht nur eine Prävention eines Sehverlustes sondern auch eine Verbesserung des Sehens nach einem Jahr gezeigt werden.
- Die nach dem 1. Jahr erzielten Ergebnisse konnten bei den Ranibizumab-Patienten auch während des 2. Jahres gehalten werden.
- Die Sehschärfe der Patienten in der Scheininjektionsgruppe verschlechterte sich kontinuierlich.
- Mehr als 90% der mit Ranibizumab behandelten Patienten zeigten sowohl nach 12 als auch nach 24 Monaten einen Sehschärfeverlust von ≤ 15 Buchstaben.
- Nach einem Jahr wiesen die mit 0,5mg Ranibizumab behandelten Patienten eine mittlere Sehschärfeverbesserung von 7,2 Buchstaben auf, während in der Scheininjektionsgruppe ein Sehschärfeverlust von 10,4 Buchstaben auftrat.
- Z. B. ANCHOR-Studie: Die Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten in den Ranibizumab-Gruppen sind mit denen von MARINA nach einem Jahr konsistent.

Fazit:

- Die Therapie mit Ranibizumab war mit klinisch und statistisch signifikantem Nutzen in Bezug auf die Sehschärfe und angiographische Läsionen während eines 2-jährigen Beobachtungszeitraumes bei Patienten mit minimal klassischer oder okkulten Läsionen ohne klassische CNV verbunden.

MONT BLANC-Studie (72)**Behandlungsschema:**

- Am Tag 1 erhielten die Patienten Verteporfin PDT_{SF} oder die Scheininfusion PDT_{SF} (SF=Standardfluenz 600 mW/cm²) gefolgt von der Laser Applikation.
- Am selben Tag wurde Ranibizumab (0,5mg) innerhalb einer Stunde nach Start der Verteporfin PDT_{SF} Therapie injiziert.
- Es folgten 2 Ranibizumab-Injektionen in den Monaten 1 und 2.
- Die Wiederbehandlungen mit Verteporfin PDT_{SF} und Ranibizumab erfolgten in Abhängigkeit von folgenden Wiederbehandlungskriterien in Intervallen von ≥ 90 bzw. 30 Tagen:
 - Zunahme der zentralen Netzhautdicke (CRT) um $\geq 100\mu\text{m}$ im Vergleich zum bisher niedrigsten Wert
 - Subretinale Flüssigkeit oder Blutung
 - BCVA-Abnahme um >5 Buchstaben
 - Leckage (Fluoreszenz-Angiographie)

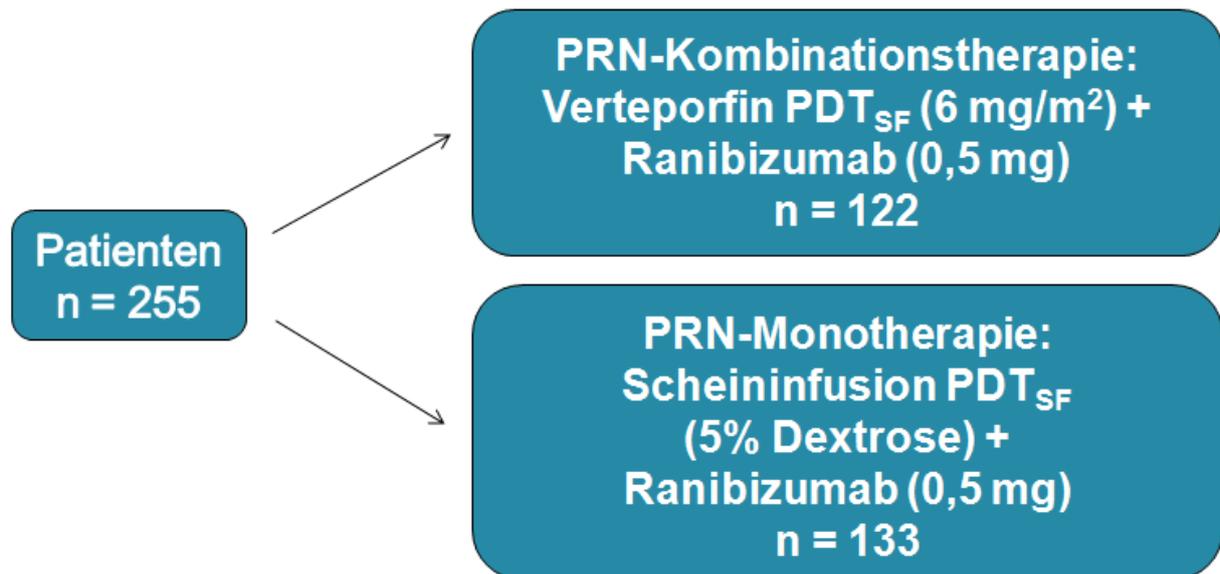


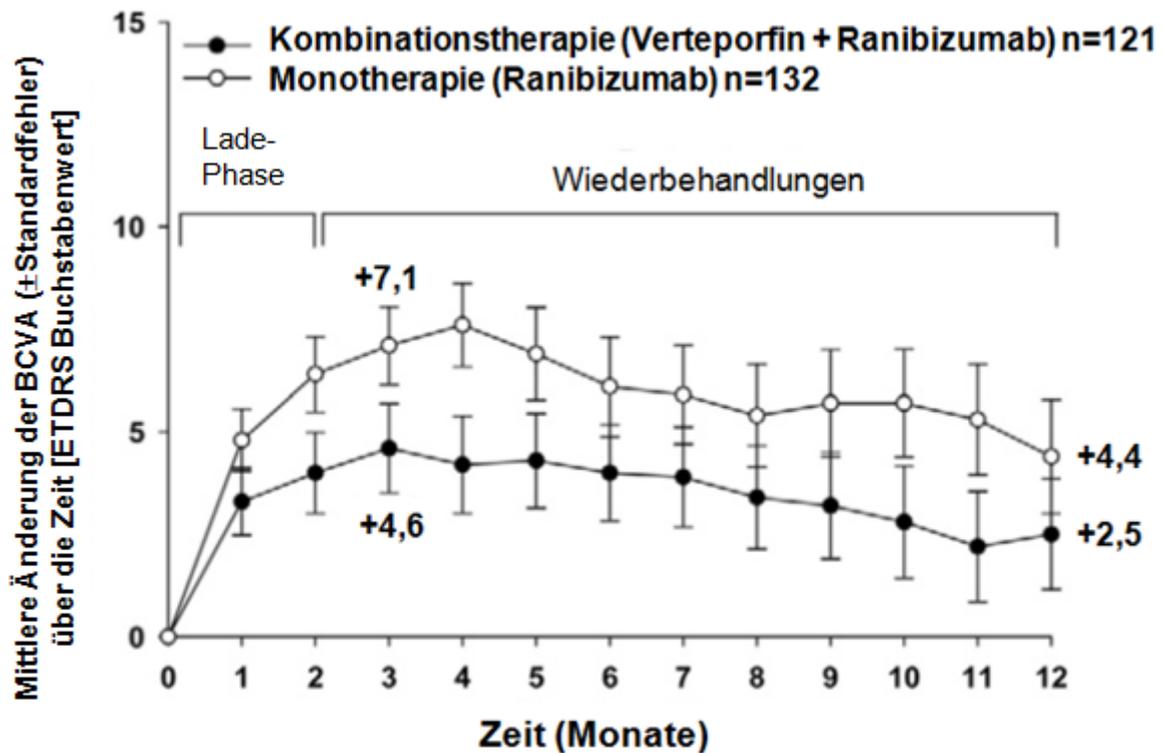
Abbildung 3-74: Behandlungsschema der MONT BLANC-Studie

MONT BLANC-Studie (72)**Endpunkte:****Primäre Endpunkte:**

- Nicht-Unterlegenheit der Kombinationstherapie (Anwendung am selben Tag) vs. Monotherapie im Hinblick auf die durchschnittliche Änderung der BCVA von Baseline zu Monat 12
- Anteil der Patienten mit einem behandlungsfreien Intervall von ≥ 3 Monaten zu jedem beliebigen Zeitpunkt nach dem 2. Monat

Sekundäre Endpunkte:

- Vergleich der beiden Studienarme in Bezug auf:
- Anzahl der Wiederbehandlungen mit Ranibizumab nach dem 2. Monat
- Zeit bis zur 1. Wiederbehandlung nach dem 2. Monat
- Sicherheitsprofil: Augenuntersuchungen, Vitalparameter, unerwünschte Ereignisse über 12 Monate
- Wirksamkeit: Anatomische Veränderungen von Baseline über 12 Monate (FA, OCT)

MONT BLANC-Studie (72)**Ergebnisse:****Primärer Endpunkt:** Änderung der BCVA nach 12 Monaten

BCVA = Best Corrected Visual Acuity = Bestkorrigierte Sehschärfe
 SE = Standard Error = Standardfehler

Abbildung 3-75: Mittlere Änderung der BCVA im Studienverlauf in der MONT BLANC-Studie

MONT BLANC-Studie (72)**Ergebnisse (Fortsetzung):**

Primärer Endpunkt: Anteil der Patienten mit behandlungsfreiem Intervall von ≥ 3 Monaten zu einem Zeitpunkt nach Monat 2

Tabelle 3-21: Anteil der Patienten mit behandlungsfreiem Intervall von mehr als 3 Monaten in der MONT BLANC-Studie

	Verteporfin + Ranibizumab n=122	Ranibizumab n=133
Anteil der Patienten mit behandlungsfreiem Intervall von ≥ 3 Monaten	96%	92%
Differenz (95% KI; P)	0,036 (-0,02 – 0,09; 0,2205)	

Sekundärer Endpunkt: Anatomische Veränderungen im Vergleich zu Studienbeginn nach 3 bzw. 12 Monaten

Tabelle 3-22: Anatomische Veränderungen nach 3 bzw. 12 Monaten im Vergleich zu Beginn der MONT BLANC-Studie

	Verteporfin + Ranibizumab n=121	Ranibizumab n=132
Änderung der Läsionsgröße (mm²) im Vergleich zu Baseline: Mittelwert (Standardabweichung)		
nach 3 Monaten	-0,084 (0,35)	-0,699 (0,30)
nach 12 Monaten	-0,573 (0,37)	-0,516 (0,40)
Anteil der Patienten ohne Leckage in der Fluoreszenzangiographie (%)		
nach 3 Monaten	50	50
nach 12 Monaten	71	75

MONT BLANC-Studie (72)**Ergebnisse (Fortsetzung):****Sekundärer Endpunkt:** Anzahl der Wiederbehandlungen

Tabelle 3-23: Anzahl der Wiederbehandlungen in der MONT BLANC-Studie

	Verteporfin + Ranibizumab n=122	Ranibizumab n=133
Anzahl der Behandlungen: Mittelwert (Standardabweichung)		
Ranibizumab	4,8 (2,03)	5,1 (2,01)
Verteporfin/Scheininfusion PDT	1,7 (0,82)	1,9 (0,93)
Anzahl der Wiederbehandlungen: Mittelwert (Standardabweichung)		
Ranibizumab	1,9 (1,98)	2,2 (1,97)
Verteporfin/Scheininfusion PDT	0,7	0,9
Anteil der Patienten ohne Wiederbehandlung (%)		
Ranibizumab	1,9 (1,98)	2,2 (1,97)
PDT: Photodynamische Therapie		

Sekundärer Endpunkt: Zeit bis zur ersten Wiederbehandlung

Tabelle 3-24: Zeit bis zur ersten Wiederbehandlung in der MONT BLANC-Studie

	Verteporfin + Ranibizumab n=122	Ranibizumab n=133
Zeit bis zur ersten Wiederbehandlung mit Ranibizumab	4 Monate (6. Monat)	3 Monate (5. Monat)
Differenz	34 Tage	

MONT BLANC-Studie (72)**Ergebnisse (Fortsetzung):**

Sekundärer Endpunkt: Okulare unerwünschte Ereignisse (>5% in einer Gruppe) innerhalb der 12 Studienmonate

Tabelle 3-25: Okulare unerwünschte Ereignisse in der MONT BLANC-Studie

	Verteporfin + Ranibizumab n=122	Ranibizumab n=133
Okulares UE im Studienauge: n (%)		
Gesamt	51 (41,8)	54 (40,6)
Augenschmerzen	7 (5,7)	7 (5,3)
Konjunktivale Blutungen	2 (1,6)	9 (6,8)
Okulare Hyperämie	7 (5,7)	8 (6,0)
Erhöhter Augeninnendruck	8 (6,6)	7 (5,3)
Retinale Blutungen	6 (4,9)	4 (3,0)
Reduzierte Sehschärfe	5 (4,1)	7 (5,3)

Sekundärer Endpunkt: Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse (>5% in einer Gruppe) innerhalb der 12 Studienmonate

Tabelle 3-26: Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse in der MONT BLANC-Studie

	Verteporfin + Ranibizumab n=122	Ranibizumab n=133
Nicht-okulare UE im Studienauge: n (%)		
Gesamt	66 (54,1)	70 (52,6)
Nasopharyngitis	15 (12,3)	12 (9,0)
Bluthochdruck	10 (8,2)	6 (4,5)

MONT BLANC-Studie (72)**Ergebnisse (Fortsetzung):**

Sekundärer Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse mit möglichem Zusammenhang zu systemischen VEGF-Inhibition

Tabelle 3-27: Unerwünschte Ereignisse mit möglichem Zusammenhang zu systemischer VEGF-Inhibition in der MONT BLANC-Studie

Anzahl der Patienten (%)	Verteporfin + Ranibizumab n=122	Ranibizumab n=133
Bluthochdruck	10 (8,2)	6 (4,5)
Zerebrovaskuläres Ereignis	1 (0,8)	4 (3)
Angina pectoris	2 (1,6)	2 (1,5)
Zerebrale Ischämie	1 (0,8)	
Okklusion der femoralen Arterie	1 (0,8)	
Myokardinfarkt	1 (0,8)	
Transiente ischämische Attacke		1 (0,8)
Gastrointestinale Blutungen	1 (0,8)	
Periorbitale Hämatome		1

Sekundärer Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse mit Folge Studienabbruch oder Tod

Tabelle 3-28: Unerwünschte Ereignisse mit Folge Studienabbruch oder Tod in der MONT BLANC-Studie

	Verteporfin + Ranibizumab n=122	Ranibizumab n=133
Studienabbruch	4	2
Todesfälle		1 (Zerebrovaskuläres Ereignis) *

* nicht durch Studienmedikation bedingt

MONT BLANC-Studie (72)**Ergebnisse** (Fortsetzung):**Sekundärer Endpunkt:** Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 3-29: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in der MONT BLANC-Studie

	Verteporfin + Ranibizumab n=122	Ranibizumab n=133
Schwere okulare UE		
Anzahl der Patienten	2 (retinales Ödem, reduzierte Sehschärfe, chorioretinale Atrophie, Netzhautdegeneration, retinale Zyste, schwerer Sehverlust von ≥ 4 Linien)	3 (Katarakt, Glaukom, reduzierte Sehschärfe)
Schwere nicht-okulare UE		
Anzahl der Patienten	11	11

MONT BLANC-Studie (72)**Zusammenfassung:**

- Die MONT BLANC-Studie ist die erste Studie, in welcher die Kombination Verteporfin PDT_{SF} und Ranibizumab mit Anwendung am selben Tag bei subfovealer CNV infolge von AMD evaluiert wird.
- Nach 12 Monaten zeigte sich, dass die Kombinationstherapie der Monotherapie in Bezug auf die Änderung der BCVA nicht unterlegen ist (+2,5 vs. +4,4 Buchstaben; p=0,0048 für Nicht-Unterlegenheit).
- Die Studie erreichte den 2. primären Endpunkt nicht. Sie zeigte keinen Vorteil der Kombinationstherapie im Hinblick auf eine Reduzierung der Ranibizumab-Injektionen in den 12 Studienmonaten.
- Die Zunahme der Sehschärfe um 2,5 Buchstaben mit der Kombinationstherapie ist vergleichbar zu den Ergebnissen bisheriger Studien, in denen eine Kombinationstherapie angewendet wurde.
- In der MONT BLANC-Studie fiel die mit der Monotherapie erreichte Verbesserung der Sehschärfe geringer aus im Vergleich zu den Studien MARINA und ANCHOR, in denen Ranibizumab monatlich angewendet wurde.
- Zwischen den Monaten 3 und 11 war ein Maximum von 9 Ranibizumab- und 3 Verteporfin PDT-Wiederbehandlungen möglich.
- Die Patienten mit Kombinationstherapie erhielten im Zuge des individualisierten Behandlungsregimes 1,9 Ranibizumab-Re-Injektionen und 0,7 Verteporfin PDT-Wiederbehandlungen.
- Die geringe Anzahl der Ranibizumab-Re-Injektionen könnte zu der unter den Erwartungen liegenden Sehschärfverbesserungen geführt haben.
- Die mediane Zeit bis zur 1. Wiederbehandlung betrug ca. 4 Monate (im 6. Monat) für die Kombinationstherapie und ca. 3 Monate (im 5. Monat) für die Monotherapie.
- Während der PRN-Phase benötigten über 90% der Patienten in beiden Gruppen in 2 aufeinanderfolgenden Monaten keine erneute Behandlung (= 3 Monate behandlungsfreies Intervall).
- Die Anzahl der Patienten, die keine Wiederbehandlung benötigten, war in beiden Gruppen vergleichbar.
- Die definierten Wiederbehandlungskriterien könnten zu der geringen Anzahl der Wiederbehandlungen geführt haben, mit der die Sehschärfe für die Mehrheit der Patienten in beiden Gruppen aufrechterhalten wurde.
- Die Ergebnisse zur Sicherheit zeigten eine gute Verträglichkeit in beiden Behandlungsgruppen.
- Es gab keine Fälle von Endophthalmitis oder Uveitis.

MONT BLANC-Studie (72)**Zusammenfassung** (Fortsetzung):

- Die Rate von schwerem Sehschärfeverlust (1 Patient von 122 für die Kombinationstherapie) war vergleichbar mit der Rate von schweren akuten Sehschärfeverschlechterungen in den Studien VIP und TAP (2,2%).
- Im klinischen Alltag könnten Ärzte unterschiedliche Regime für die Kombinationstherapie verwenden, u. a. die Anwendung der beiden Substanzen an unterschiedlichen Tagen (Logistik, Erstattung).
- In dieser Studie wurden Verteporfin PDT und Ranibizumab am selben Tag appliziert (innerhalb von 1-24 Stunden) basierend auf den Daten zur Sicherheit der PROTECT-Studie.
- Die MONT BLANC-Studie zeigt, dass die Kombination von Verteporfin PDT_{SF} mit Ranibizumab wirksam ist und zu einer Verbesserung der Sehschärfe führen kann, die mit den Ergebnissen der Ranibizumab-Monotherapie vergleichbar ist.
- Die Studie konnte aber keinen Vorteil im Hinblick auf eine Verminderung der Anzahl der Wiederholungsbehandlungen mit Ranibizumab über 12 Monate zeigen.
- Die Kombinationstherapie war gut verträglich.

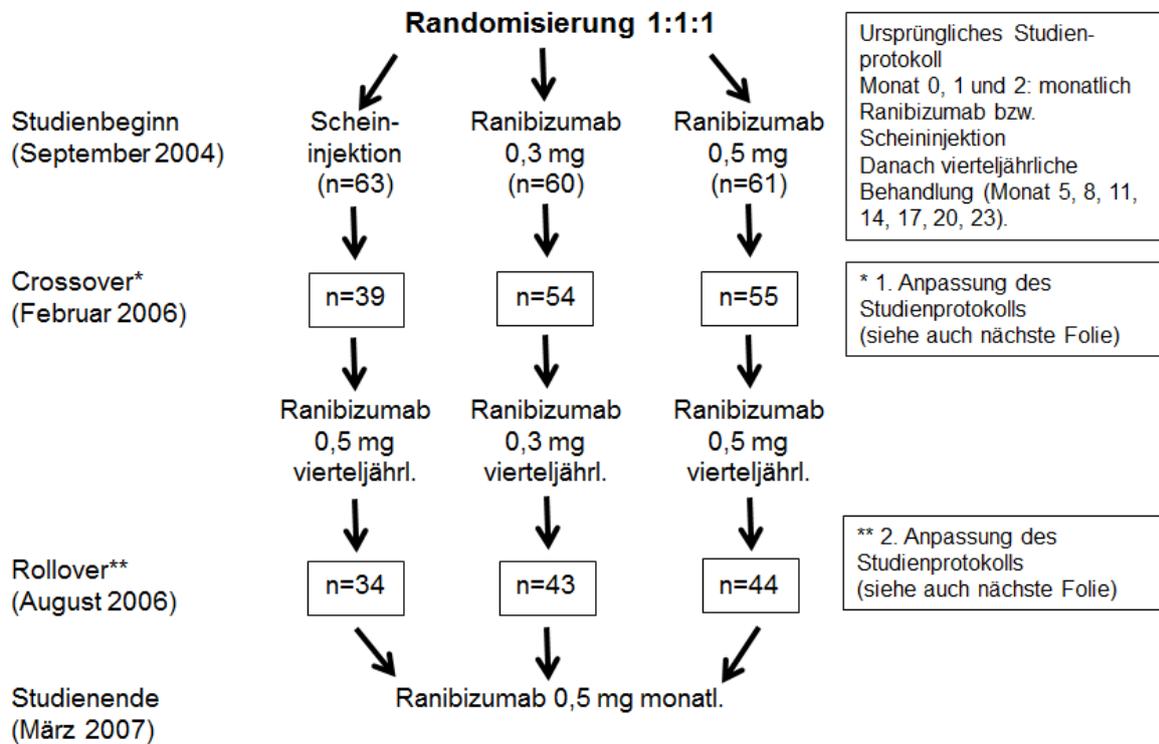
PIER-Studie (33, 34)**Behandlungsschema:**

Abbildung 3-76: Studiendesign der PIER-Studie

PIER-Studie (33, 34)**Endpunkte:**

- **Primärer Endpunkt (nach 12 Monaten):**
 - Änderung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA)
- **Sekundäre Endpunkte (nach 12 Monaten):**
 - Anteil der Patienten mit Verschlechterung der Sehschärfe um <15 Buchstaben und Anteil der Patienten mit Zunahme der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben
 - Anteil der Patienten mit Snellen-Äquivalent von 20/200 oder schlechter
 - Änderung der VFQ (*Visual Function Questionnaire*)-25 Nah- und Fernaktivitäten
 - Sehkraft-spezifische VFQ-25 Subskala
 - Änderung der CNV-Gesamtfläche und der CNV-Leckage
 - Inzidenz und Schweregrad okulärer und nicht-okulärer unerwünschter Ereignisse (UE)
- **Sekundäre Endpunkte (nach 24 Monaten):**
 - Änderung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA)
 - Anteil der Patienten mit Verschlechterung der Sehschärfe um <15 Buchstaben und Anteil der Patienten mit Zunahme der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben
 - Anteil der Patienten mit Snellen-Äquivalent von 20/200 oder schlechter
 - Änderung der VFQ-25 Nah- und Fernaktivitäten
 - Sehkraft-spezifische VFQ-25 Subskala
 - Änderung der CNV-Gesamtfläche und der CNV-Leckage
 - Inzidenz und Schweregrad okulärer und nicht okulärer unerwünschter Ereignisse (UE)

PIER-Studie (33, 34)

Ergebnisse:

Primärer Endpunkt (nach 12 Monaten): Änderung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA)

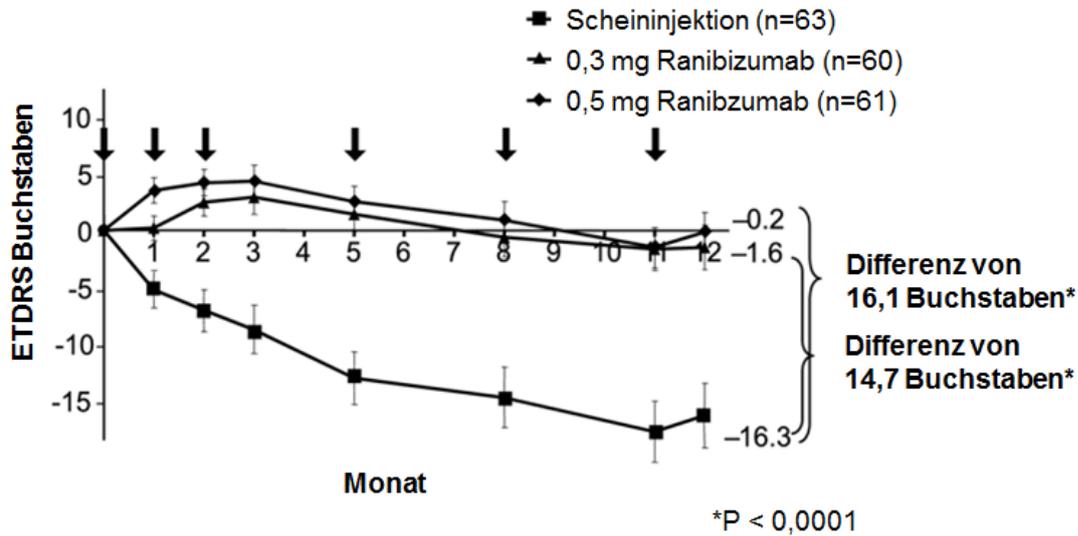


Abbildung 3-77: Durchschnittliche Änderung der Sehschärfe pro Monat in der PIER-Studie bis Monat 12

Sekundärer Endpunkt (nach 24 Monaten): Änderung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA)

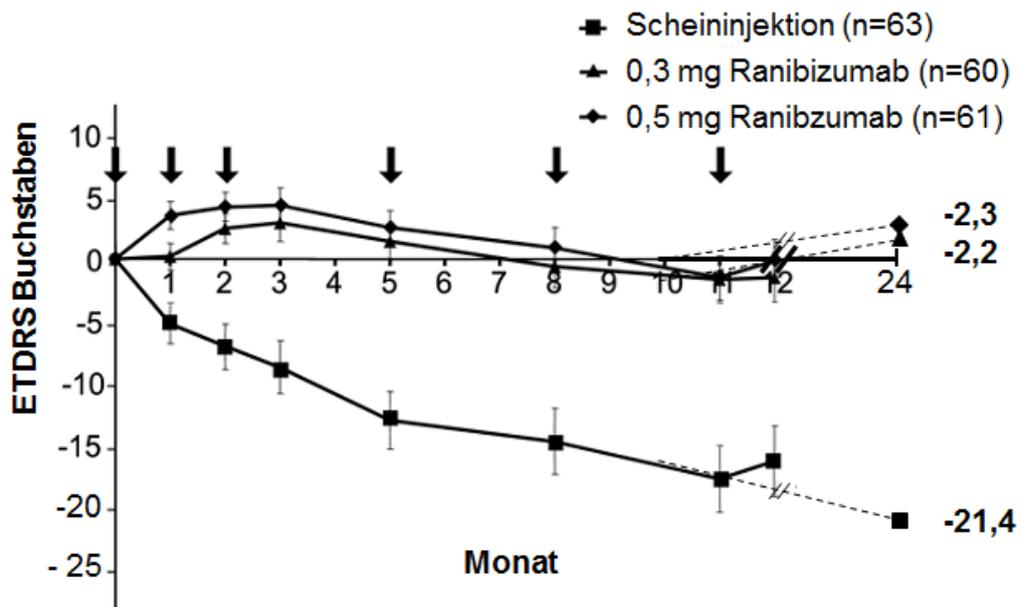
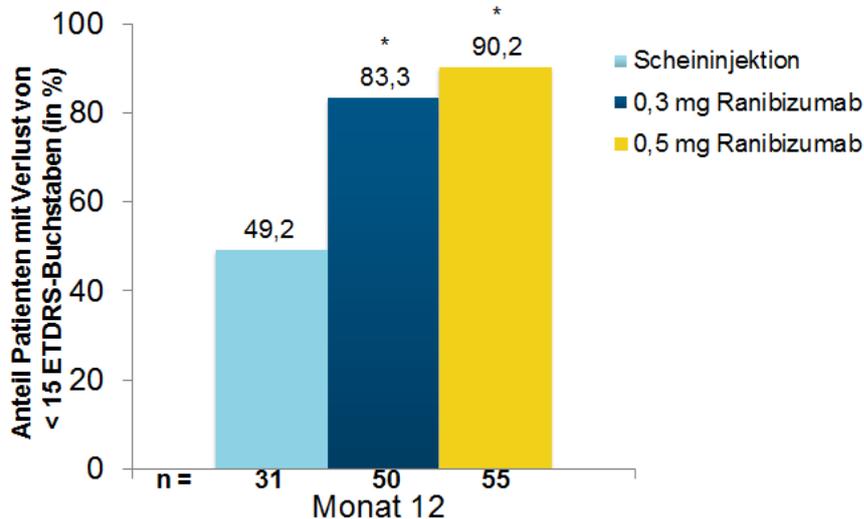


Abbildung 3-78: Durchschnittliche Änderung der Sehschärfe pro Monat in der PIER-Studie bis Monat 24

PIER-Studie (33, 34)**Ergebnisse (Fortsetzung):**

Sekundärer Endpunkt (nach 12 Monaten): Anteil der Patienten mit Sehschärfeverlust von <15 ETDRS-Buchstaben

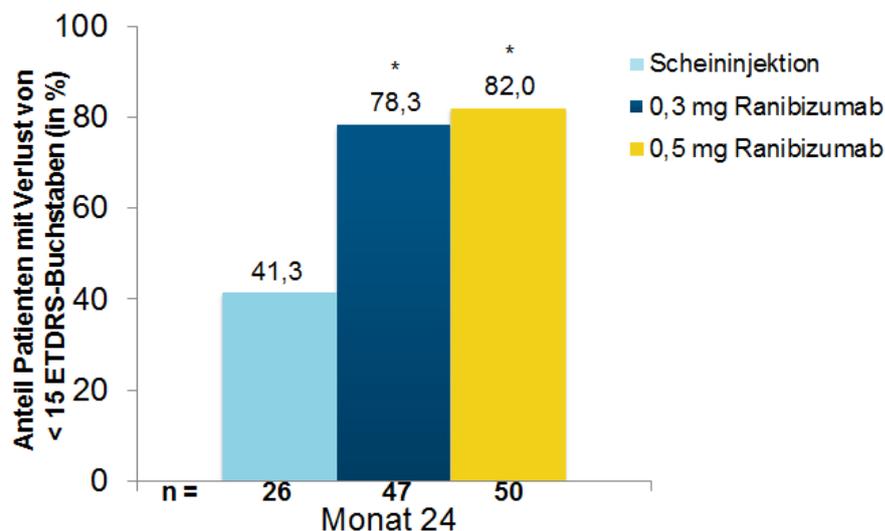


* $P \leq 0,0001$ vs. Schein

n = Patientenzahlen, für die Daten erhoben werden konnten.

Abbildung 3-79: Anteil Patienten mit Sehschärfeverlust von <15 ETDRS-Buchstaben nach 12 Monaten in der PIER-Studie

Sekundärer Endpunkt (nach 24 Monaten): Anteil der Patienten mit Sehschärfeverlust von <15 ETDRS-Buchstaben



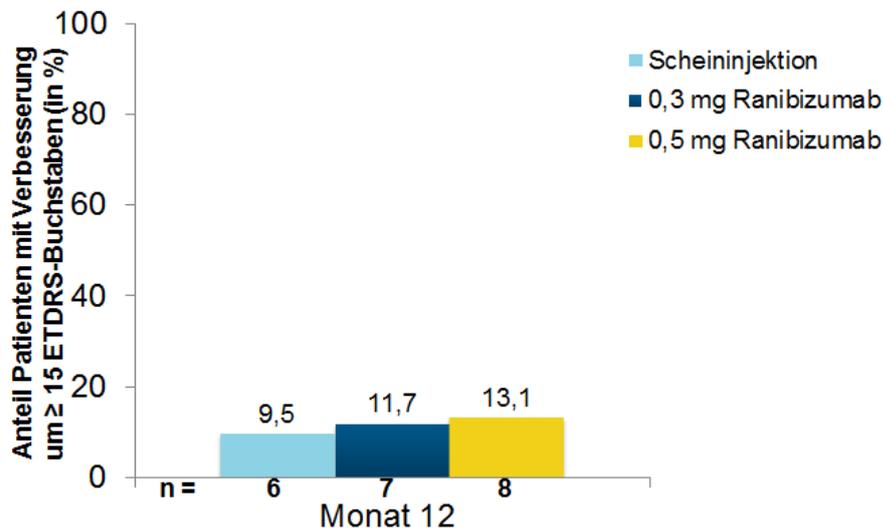
* $P \leq 0,0001$ vs. Schein

n = Patientenzahlen, für die Daten erhoben werden konnten.

Abbildung 3-80: Anteil Patienten mit Sehschärfeverlust von <15 ETDRS-Buchstaben nach 24 Monaten in der PIER-Studie

PIER-Studie (33, 34)**Ergebnisse (Fortsetzung):**

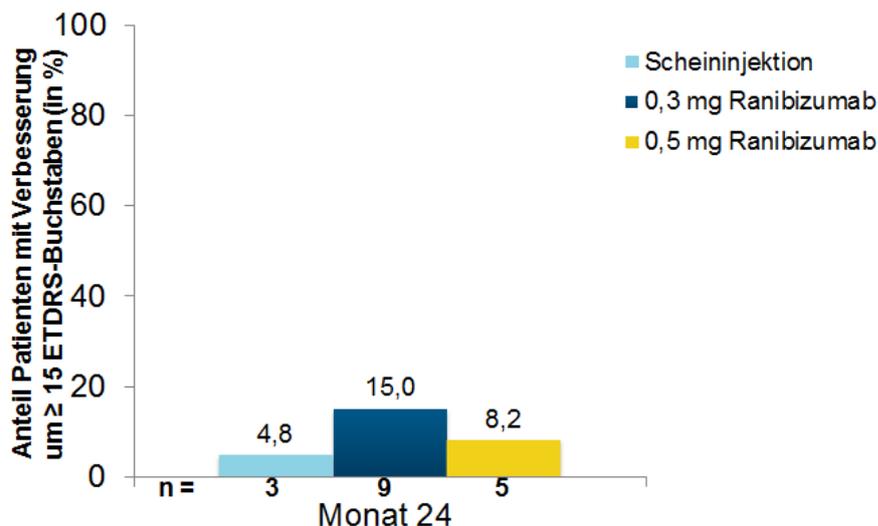
Sekundärer Endpunkt (nach 12 Monaten): Anteil der Patienten mit Sehschärfeverbesserung um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben



n = Patientenzahlen, für die Daten erhoben werden konnten.

Abbildung 3-81: Anteil der Patienten mit Sehschärfeverbesserung um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben nach 12 Monaten in der PIER-Studie

Sekundärer Endpunkt (nach 24 Monaten): Anteil der Patienten mit Sehschärfeverbesserung um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben

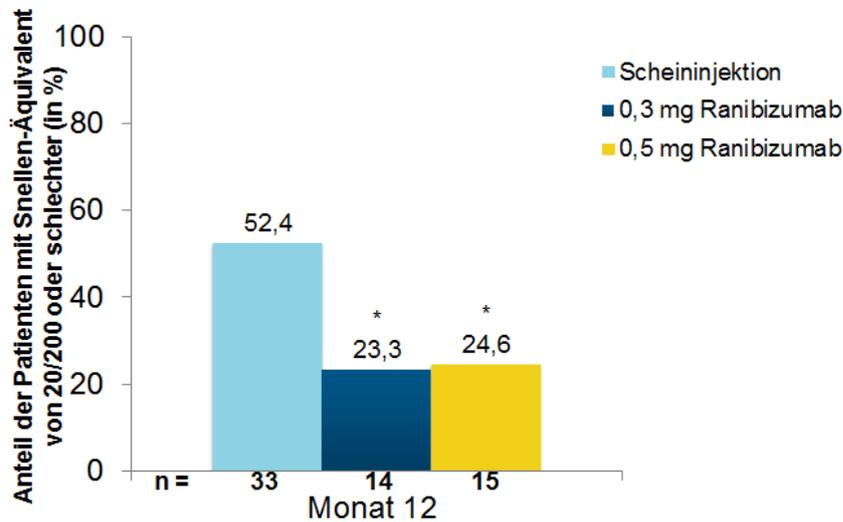


n = Patientenzahlen, für die Daten erhoben werden konnten.

Abbildung 3-82: Anteil der Patienten mit Sehschärfeverbesserung um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben nach 24 Monaten in der PIER-Studie

PIER-Studie (33, 34)**Ergebnisse (Fortsetzung):**

Sekundärer Endpunkt (nach 12 Monaten): Anteil der Patienten mit Snellen-Äquivalent von 20/200 oder schlechter

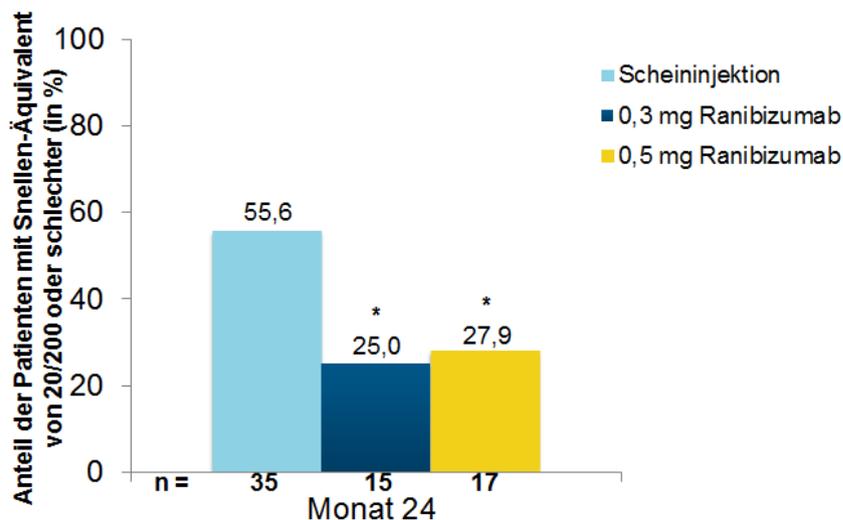


* $P \leq 0,0002$ vs. Schein

n = Patientenzahlen, für die Daten erhoben werden konnten.

Abbildung 3-83: Anteil der Patienten mit Snellen-Äquivalent von 20/200 oder schlechter nach 12 Monaten in der PIER-Studie

Sekundärer Endpunkt (nach 24 Monaten): Anteil der Patienten mit Snellen-Äquivalent von 20/200 oder schlechter



* $P \leq 0,0002$ vs. Schein

n = Patientenzahlen, für die Daten erhoben werden konnten.

Abbildung 3-84: Anteil der Patienten mit Snellen-Äquivalent von 20/200 oder schlechter nach 24 Monaten in der PIER-Studie

PIER-Studie (33, 34)**Ergebnisse (Fortsetzung):**

Sekundärer Endpunkt (nach 12 Monaten): Änderung der CNV-Leckagefläche inkl. RPE-Staining (PD)

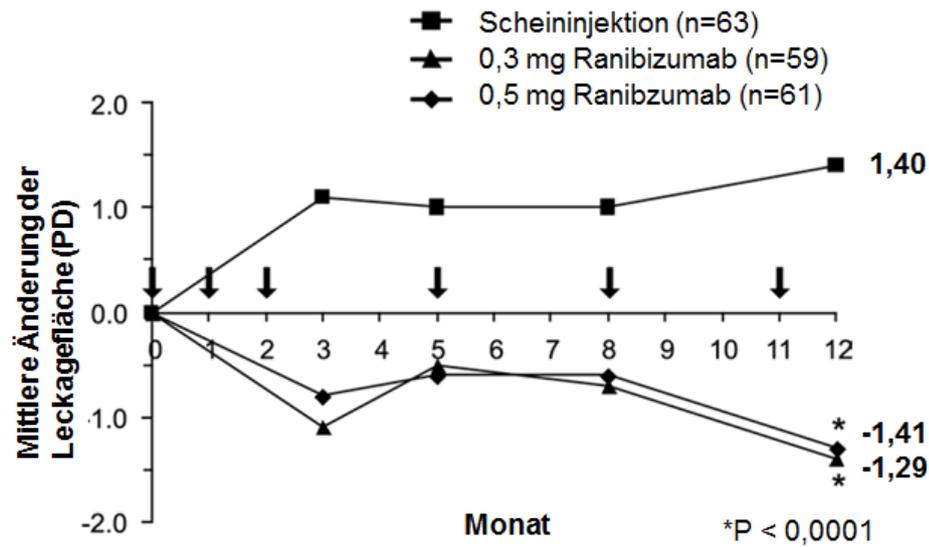


Abbildung 3-85: Mittlere Änderung der Leckagefläche pro Monat in der PIER-Studie bis Monat 12 (CNV=Chorioidale Neovaskularisation, PD=Papillendurchmesser, RPE=Retinales Pigmentepithel)

PIER-Studie (33, 34)**Zusammenfassung:**

- Die monatliche Anwendung von Ranibizumab über 3 Monate gefolgt von vierteljährlicher Anwendung führte nach 12 Monaten zu einem signifikanten Nutzen im Hinblick auf die Sehschärfe bei Patienten aller angiographischen CNV-Subtypen.
- Beide Ranibizumab-Gruppen zeigten nach 12 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert eine nahezu konstante Sehschärfe und waren damit gegenüber der Scheininjektions-Gruppe klinisch bedeutsam im Vorteil.
- Nahezu 90% der mit Ranibizumab behandelten Patienten zeigten einen Sehschärfeverlust von <15 Buchstaben im Vergleich zu 50% aus der Scheininjektions-Gruppe.
- Nach 12 Monaten konnte in den Ranibizumab-Gruppen eine signifikante Reduktion der vaskulären Leckage, eine reduzierte foveale Netzhautdicke und eine Hemmung des Wachstums der CNV-Läsion beobachtet werden.
- Mit Beginn der vierteljährlichen Dosierung von Ranibizumab sank im Durchschnitt die Sehschärfe um 4,5 Buchstaben im Vergleich zur maximalen Sehschärfeverbesserung, die in den Monaten 1-3 erworben worden war. Gleichzeitig wurde eine Zunahme der vaskulären Leckage und der Netzhautdicke beobachtet.
- Es ist möglich, dass zumindest bei einigen Patienten die Rückkehr eines retinalen Ödems zur Abnahme der Sehschärfe in den Monaten 3-12 geführt hat.
- Die beobachtete Abnahme der Sehschärfe in den Monaten 3-12 steht im Gegensatz zu den Ergebnissen der Studien MARINA (32) und ANCHOR (56), in denen Ranibizumab monatlich angewendet wurde.
- Ebenso gab es nach 12 Monaten keinen Vorteil im Hinblick auf den Anteil der Patienten mit einer Sehschärfe-verbesserung um ≥ 15 Buchstaben, während in den Studien MARINA (32) und ANCHOR (56) der Anteil signifikant anstieg.
- Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Ranibizumab-Gruppen und der Scheininjektions-Gruppe in Bezug auf die NEI VFQ-25 Subskalen festgestellt werden, was auf die kleine Patientenzahl im Vergleich zu MARINA (32) und ANCHOR (56) zurückzuführen sein könnte. PIER war lediglich im Hinblick auf den primären Endpunkt ausreichend gepowert.
- Die Ergebnisse der PIER Studie waren nicht so überzeugend wie die der Studien MARINA (32) und ANCHOR (56), in denen Ranibizumab durchgehend monatlich angewendet wurde.
- Der Nutzen im Hinblick auf die Sehschärfe scheint somit bei einer vierteljährlichen Anwendung (nach der Loading-Phase) geringer im Vergleich zur monatlichen Anwendung zu sein.
- Eine monatliche Anwendung von Ranibizumab scheint für einige Patienten notwendig zu sein, um einen maximalen Behandlungs-Effekt zu erzielen.

PIER-Studie (33, 34)**Zusammenfassung** (Fortsetzung):

- Crossover:
 - Die Patienten der Scheininjektions-Gruppe, die innerhalb des 2. Studienjahres mit der Ranibizumab-Behandlung begannen, zeigten weiterhin einen Sehschärfeverlust im Vergleich zum Ausgangswert.
 - Diese Beobachtung lässt vermuten, dass Ranibizumab bei Patienten mit neovaskulärer AMD nach ≥ 12 Monaten ohne Behandlung nur begrenzt Vorteile besitzt.
- Rollover:
 - Bei den Patienten der Ranibizumab-Gruppen gab es einen Trend zum Anstieg der Sehschärfe-Scores nach dem Wechsel zur monatlichen Ranibizumab-Behandlung.
- Es zeigten sich Vorteile für Ranibizumab in den folgenden anatomischen Messungen:
 - Die Gesamtfläche der CNV-Läsion und die Gesamtfläche der CNV-Leckage inkl. RPE-Staining stiegen in der Scheininjektions-Gruppe stärker an als in den Ranibizumab-Gruppen.
 - Die Patienten der Scheininjektions-Gruppe zeigten nach 12 Monaten einen Anstieg der Gesamtfläche der CNV-Leckage inkl. RPE-Staining. Nach 24 Monaten war die Fläche wieder reduziert.
 - Dieser Effekt könnte auf die Ranibizumab-Behandlung nach Crossover zurückzuführen sein oder es könnte ein Hinweis auf eine Krankheitsprogression sein (Netzhautschäden könnten nach 24 Monaten soweit fortgeschritten sein, dass nur noch eine trockene Netzhaut ohne Leckage vorlag).
 - Die vorhandenen Daten reichten nicht aus, um die Crossover- und Rollover-Effekte auf die anatomischen Ergebnisse während des 2. Studienjahres zu evaluieren.

Fazit:

- Die monatliche Anwendung von Ranibizumab über 3 Monate gefolgt von einer vierteljährlichen oder häufigeren Anwendung über 24 Monate war gut verträglich und führte zu einer konstanten Sehschärfe bei Patienten mit minimal klassischer, okkulter oder überwiegend klassischer neovaskulärer AMD.
- Die Ergebnisse mit einer vierteljährlichen Dosierung von Ranibizumab waren nicht so deutlich wie die der Studien MARINA (32) und ANCHOR (56), in denen Ranibizumab monatlich injiziert worden war.
- Außerdem scheint Ranibizumab nach einer Phase von 14 Monaten ohne jegliche Behandlung nicht mehr zu einer Sehschärfverbesserung führen zu können.

PrONTO-Studie (67)**Behandlungsschema:**

- Patienten erhielten 3 Ranibizumab Injektionen (0,5mg) im monatlichen Abstand. (Die ersten 19 Patienten erhielten fälschlicherweise einige Injektionen mit 0,3mg Ranibizumab.)
- Eine erneute Injektion erfolgte frühestens nach 1 Monat bei Auftreten eines der folgenden Kriterien:
 - Verlust der Sehschärfe um mindestens 5 Buchstaben assoziiert mit Flüssigkeit im OCT,
 - Zunahme der zentralen Netzhautdicke um $\geq 100\mu\text{m}$,
 - Neue klassische CNV, neue Blutungen oder
 - Persistierende Flüssigkeit nach der letzten Injektion (OCT)
- Im 2. Studienjahr kamen weitere Wiederbehandlungskriterien dazu:
 - Retinale Zysten, subretinale Flüssigkeit oder Vergrößerung einer PED

PrONTO-Studie (67)

Endpunkte:

▪ **Primäre Endpunkte:**

- Änderung der Sehschärfe
- Änderung der zentralen Netzhautdicke (OCT)
- Anzahl der Ranibizumab Injektionen über 2 Jahre

▪ **Sekundäre Endpunkte (66):**

- Notwendige Anzahl der aufeinanderfolgenden monatlichen Injektionen, um, von Baseline ausgehend, eine flüssigkeitsfreie Makula zu erhalten
- Nach Erreichen eines flüssigkeitsfreien Zustandes: Dauer des Effekts bzw. Injektions-freien Intervalls
- Anzahl der Re-Injektionen, um erneut makuläre Flüssigkeit zu eliminieren
- Anzahl der Injektionen / Patient / Jahr

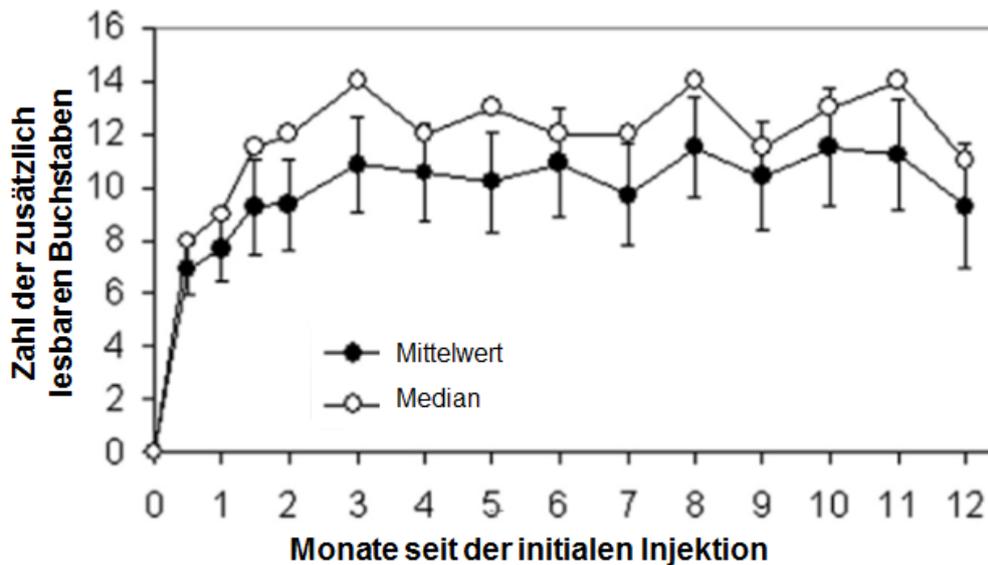
PrONTO-Studie (67)**Ergebnisse:****Primärer Endpunkt (nach 12 Monaten):** Änderung der Sehschärfe

Abbildung 3-86: Zahl der zusätzlich lesbaren Buchstaben pro Monat in der PrONTO-Studie bis Monat 12

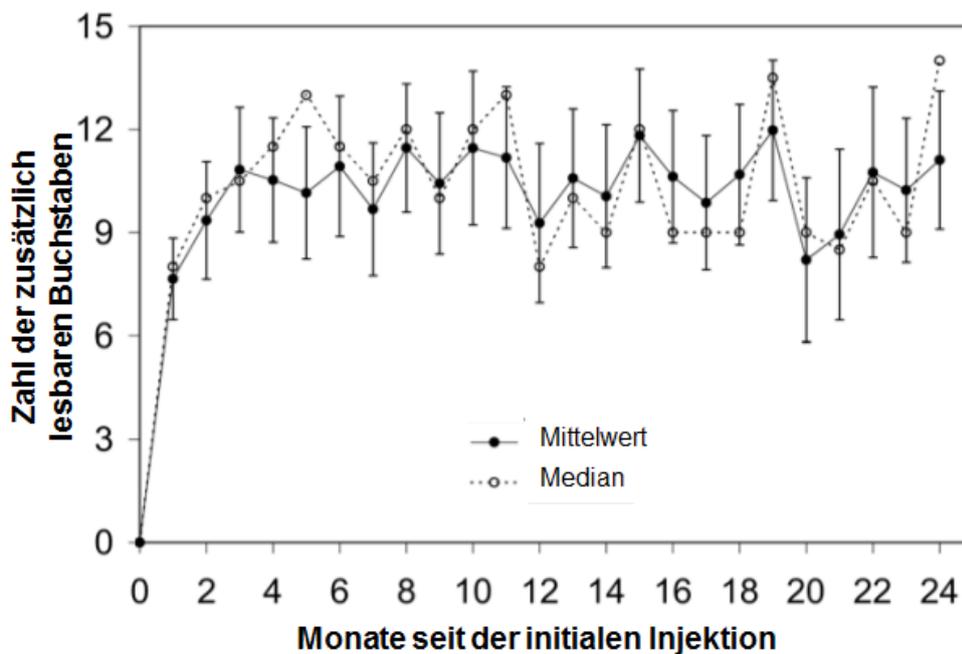
Primärer Endpunkt (nach 24 Monaten): Änderung der Sehschärfe

Abbildung 3-87: Zahl der zusätzlich lesbaren Buchstaben pro Monat in der PrONTO-Studie bis Monat 24

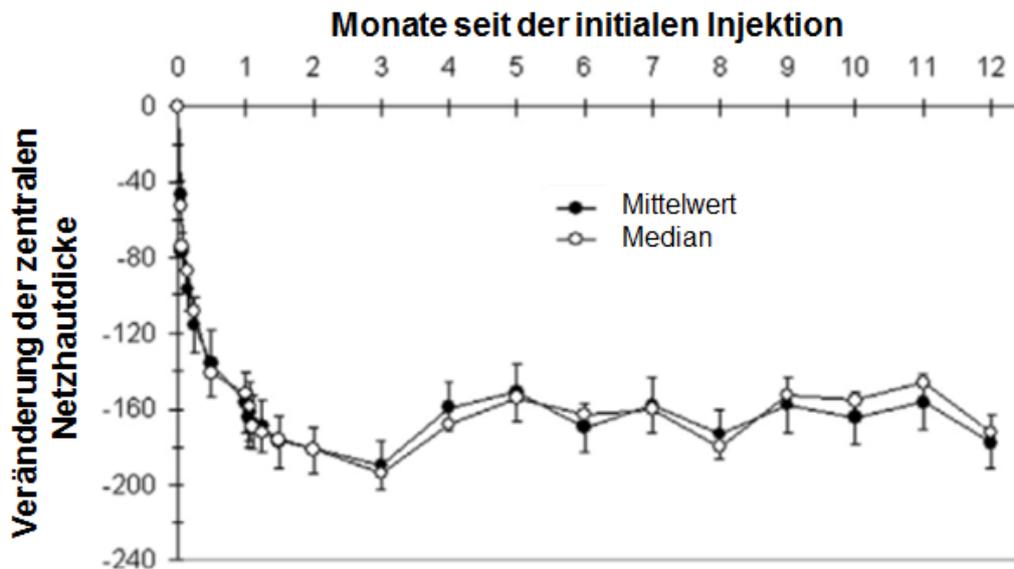
PrONTO-Studie (67)**Ergebnisse (Fortsetzung):****Primärer Endpunkt (nach 12 Monaten):** Zentrale Netzhautdicke

Abbildung 3-88: Veränderung der zentralen Netzhautdicke pro Monat in der PrONTO-Studie bis Monat 12

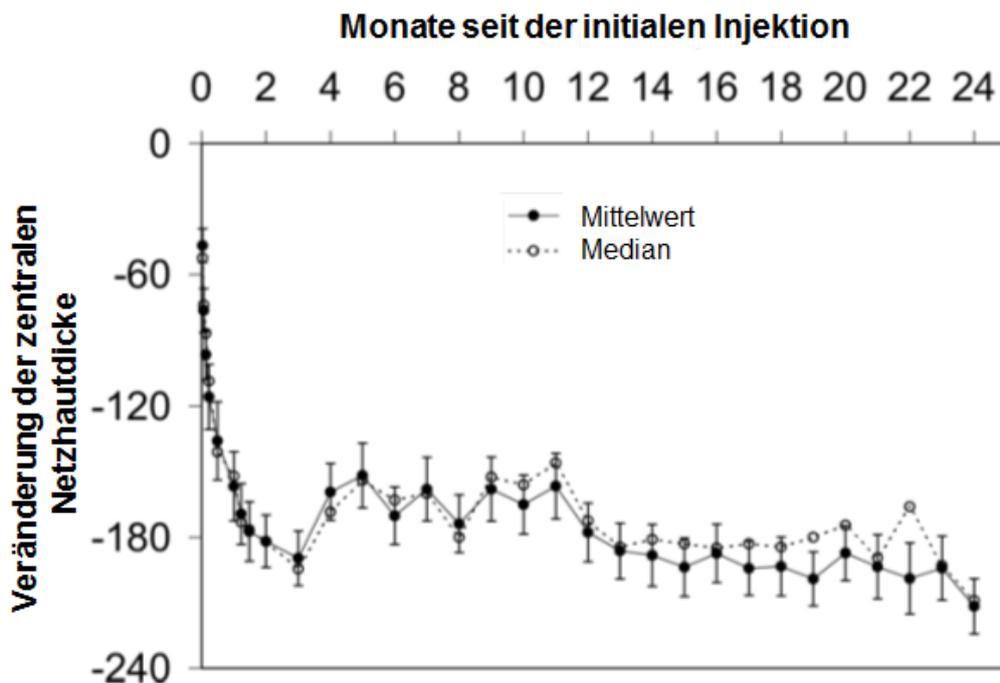
Primärer Endpunkt (nach 24 Monaten): Zentrale Netzhautdicke

Abbildung 3-89: Veränderung der zentralen Netzhautdicke pro Monat in der PrONTO-Studie bis Monat 24

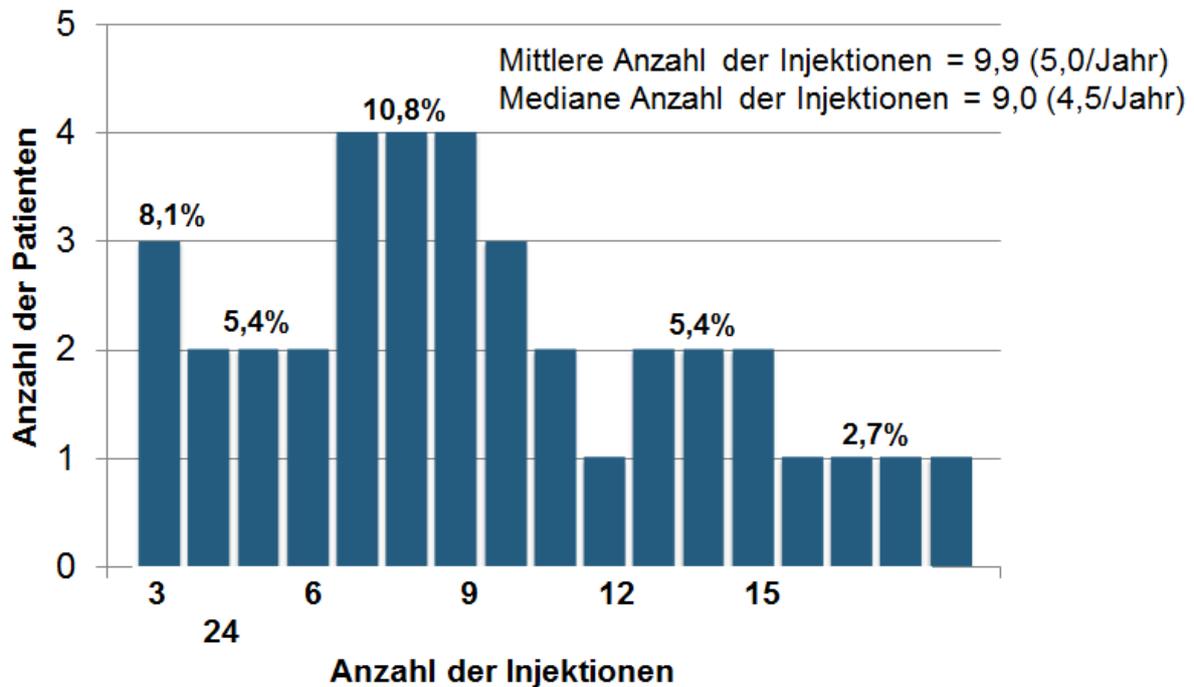
PrONTO-Studie (67)**Ergebnisse** (Fortsetzung):**Primärer Endpunkt (nach 24 Monaten):** Anzahl der Ranibizumab Injektionen pro Patient (n = 37)

Abbildung 3-90: Anzahl an Ranibizumab-Injektionen pro Patient in der PrONTO-Studie

PrONTO-Studie (67)

Zusammenfassung:

- Korrelation zwischen Netzhautdicke und Sehschärfe
 - Die Korrelation zwischen der im OCT gemessenen Netzhautdicke im Monat 1 und der Veränderungen der Sehschärfe zu späteren Zeitpunkten gibt Hinweise darauf, dass die initiale OCT-Messung ein Prädiktor für zukünftige Sehschärfeverbesserungen sein könnte.
 - Die Korrelation wurde jedoch beeinträchtigt durch Fluktuationen bei der makulären Flüssigkeit, die nach dem 3. Monat auftraten und der Tatsache, dass Änderungen im OCT festzustellen waren, bevor die Sehschärfe beeinflusst wurde.
 - Zudem ist die Verbesserung der Sehschärfe nach Elimination der makulären Flüssigkeit bei neovaskulärer AMD multifaktoriell (z. B. Funktionsfähigkeit der Photorezeptoren und des RPE, Vorliegen epiretinaler Membranen, RPE Rissen und Fibrose).
 - Eine fehlende Korrelation bei einigen Patienten konnte durch Verlust der Sehschärfe aufgrund von RPE-Rissen, Progression der zugrunde liegenden trockenen AMD und Fibrose bei den Betroffenen erklärt werden.
 - Diese Patienten reagierten initial auf die Therapie mit einer Abnahme der Netzhautdicke und Leakage (FA), während der Sehverlust weiter fortschritt.
 - Auch wenn mittels Ranibizumab die Flüssigkeit von der Makula effektiv entfernt werden konnte und das Wachstum sowie eine Leakage von neovaskulären Läsionen verhinderte, so kann der geringe oder fehlende Benefit im Hinblick auf die Sehschärfe bei einigen Patienten mit dem Fortschreiten der zugrunde liegenden trockenen AMD erklärt werden.
- Wiederbehandlungskriterien
 - Die morphologischen Parameter (OCT-Messungen) waren im Vergleich zu den funktionellen Parametern (Sehschärfeverschlechterung) empfindlicher als Maß für die Wiederbehandlung.
 - Die Wiederbehandlungskriterien der PrONTO-Studie erforderten strikte monatliche Visiten und die sorgfältige Untersuchung aller 6 OCT-Scans inkl. Vergleich mit den Scans des letzten Monats.
 - Nach der Publikation der 1-Jahresdaten wurden die Wiederbehandlungskriterien angepasst, ohne Änderungen im Hinblick auf die Visiten oder die Untersuchung der OCT Scans vorzunehmen.
 - Es könnte sein, dass weniger Visiten und Scans notwendig wären. Die PrONTO-Studie lässt hierzu jedoch keine abschließende Aussage zu.

PrONTO-Studie (67)**Zusammenfassung** (Fortsetzung):

- Erläuterung zu den Wiederbehandlungskriterien (66):
 - OCT-Messungen können nach Stoppen der Ranibizumab-Injektionen die frühesten Anzeichen für rezidivierende Flüssigkeit in der Makula detektieren.
 - Zu den Hinweisen auf rezidivierende Flüssigkeit zählen die Anwesenheit von makulären Zysten oder subretinaler Flüssigkeit. Sie weisen gleichzeitig auf eine rezidivierende CNV hin.
 - Die quantitativen Wiederbehandlungskriterien im 1. Jahr dienen der Klärung, ob die Ansammlung von Flüssigkeit weiter zunimmt, wenn eine kleine Menge Flüssigkeit in der Makula nicht sofort behandelt wird.
 - Daher erforderten die in der PrONTO-Studie gewählten Wiederbehandlungskriterien, dass sich eine große Menge an Flüssigkeit in der Makula ansammelte (100µm) oder ein Sehverlust auftrat, bevor eine Wiederbehandlung durchgeführt wurde.
 - Die große Mehrheit der Re-Injektionen erfolgte auf Grundlage der OCT-basierten Kriterien. Einige Augen wurden aber auch aufgrund neuer Blutungen oder neuer klassischer CNV wiederbehandelt.
 - Die Notwendigkeit für eine Wiederbehandlung konnte unabhängig davon, welches Kriterium im Einzelfall maßgeblich war, allein über qualitative Änderungen im OCT bestimmt werden.
 - Sobald neue Blutungen oder neue klassische CNV auftraten, zeigte die OCT rezidivierende Flüssigkeit in der Makula. Diese erreichte jedoch keine Werte, die entsprechend den Kriterien in dieser Studie zu einer Wiederbehandlung geführt hätten.
 - Sogar Monate vor einer Zunahme der CRT um mindestens 100µm oder einer Sehschärfeverschlechterung um 5 Buchstaben verbunden mit Flüssigkeit, zeigten sich qualitative Änderungen im OCT, die auf neue Flüssigkeit in der Makula hinwiesen.

Fazit:

- In Zukunft werden Therapien benötigt, die sowohl die neovaskuläre Komponente als auch die zugrundeliegende trockene AMD bekämpfen.
- Ohne eine solche Kombinationstherapie scheint es unwahrscheinlich, dass eine andere antiangiogene Therapie bessere Ergebnisse hinsichtlich der Sehschärfe erzielen wird als Ranibizumab.

SAILOR-Studie (63)**Behandlungsschema:**

- Kohorte 1: Wiederbehandlungskriterien:
 - Sehschärfeverlust von >5 ETDRS-Buchstaben (im Vergleich zum höchsten Sehschärfe-Score der vorherigen Untersuchungen)
 - Sehschärfeverlust von >5 ETDRS-Buchstaben und/oder Zunahme der zentralen Foveadicke um >100µm in der OCT (im Vergleich zum niedrigsten Wert der vorherigen Untersuchungen bei Anwesenheit von intraretinaler oder subretinaler Flüssigkeit)
 - Vor der Randomisierung legte der untersuchende Arzt für den Patienten fest, welches der beiden Wiederbehandlungskriterien angewendet wurde.
- Kohorte 2 wurde nach Ermessen des Arztes erneut behandelt.
 - Eine Wiederbehandlung erfolgte frühestens nach 30 Tagen.

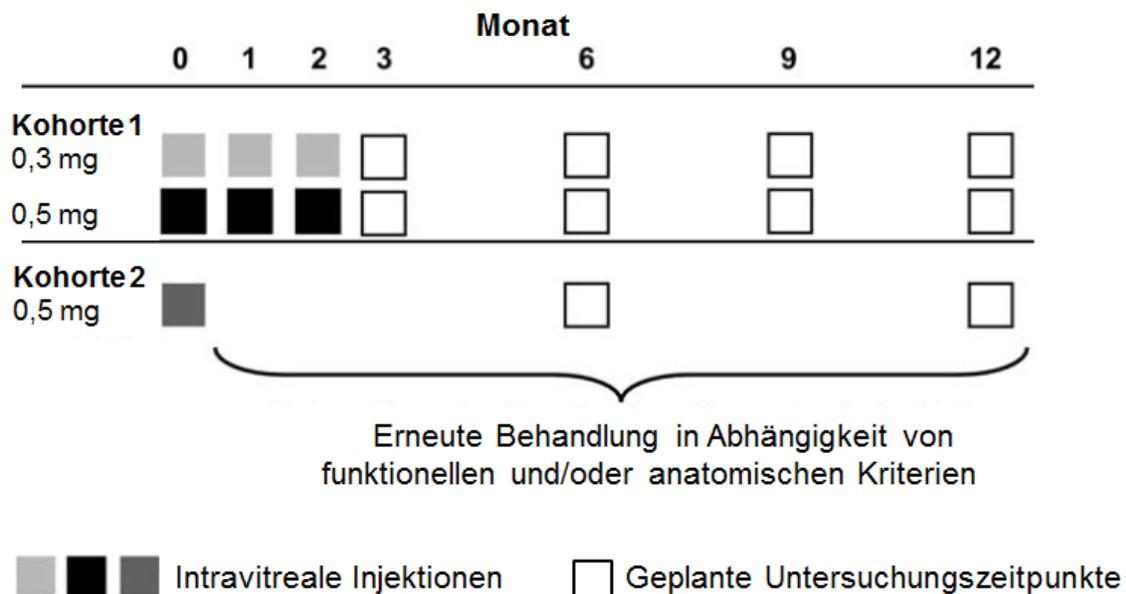


Abbildung 3-91: Behandlungsschema der SAILOR-Studie

SAILOR-Studie (63)**Endpunkte:**

- Kohorte 1:
 - primärer Sicherheitsendpunkt: Inzidenz von schwerwiegenden okulären und nicht okulären UE
 - sekundärer Sicherheitsendpunkt: Inzidenz von okulären und nicht okulären UE
 - Wirksamkeitsendpunkte:
 - Änderung der Sehschärfe (ETDRS Standard)
 - Anteil der Patienten mit Sehschärfeverbesserung von ≥ 15 Buchstaben
 - Änderung der zentralen Foveadicke
- Kohorte 2:
 - primärer Sicherheitsendpunkt: Inzidenz von schwerwiegenden okulären und nicht okulären UE sowie von sonstigen okulären und nicht okulären UE
 - Wirksamkeitsendpunkte:
 - Änderung der Sehschärfe (Snellen-Äquivalent)
 - Anteil der Patienten mit Snellen-Äquivalent von 20/200 (0,1) oder schlechter

SAILOR-Studie (63)**Ergebnisse:****Primärer Endpunkt:** Schwerwiegende okuläre UE

Tabelle 3-30: Schwerwiegende okuläre UE in der SAILOR-Studie

Ereignis (%)	Kohorte 1		Kohorte 2
	0,3mg (n=1.169)	0,5mg (n=1.209)	0,5mg (n=1.922)
Endophthalmitis*	0,2	0,4	0,1
Uveitis	0,1	0,2	0
Netzhautablösung	0,1	0	0,1
Netzhautriss	0	0,1	0
Retinale Blutungen	0,9	0,9	0,3
PED	0	0,2	0,1
Glaskörperblutungen	0,3	0,1	0,2
Katarakt	0,1	0,1	0,1

Primärer Endpunkt: Okuläre UE

Tabelle 3-31: Okuläre UE in der SAILOR-Studie

Ereignis (%)	Kohorte 1		Kohorte 2
	0,3mg (n=1.169)	0,5mg (n=1.209)	0,5mg (n=1.922)
Entzündungen (Iritis, Uveitis, Vitritis, Iridocyclitis)	1	1,5	0,5
Katarakt	5,4	6,0	2,8

SAILOR-Studie (63)**Ergebnisse** (Fortsetzung):**Primärer Endpunkt:** Nicht okuläre SUE und UE

Tabelle 3-32: Nicht okuläre SUE und UE in der SAILOR-Studie

Klassifizierung	Kohorte 1		Kohorte 2
	0,3mg (n=1.169)	0,5mg (n=1.209)	0,5mg (n=1.922)
ATEs (alle)	3,8	4,1	2,4
ATEs (schwer)	2,5	3,1	1,6
Bluthochdruck (alle)	9,0	10,3	3,0
Bluthochdruck (schwer)	0,1	0,1	0
Nicht okuläre Blutungen (alle)	2,9	3,1	1,4
Nicht okuläre Blutungen (schwer)	0,9	1,5	0,6
Proteinurie (alle)	0,1	0	0
Proteinurie (schwer)	0	0	0
Andere (alle)	0,7	0,4	0,1
Andere (schwer)	0,3	0,2	0,1

SAILOR-Studie (63)

Ergebnisse (Fortsetzung):

Wirksamkeitsendpunkt: Änderung der Sehschärfe (ETDRS) in der Kohorte 1

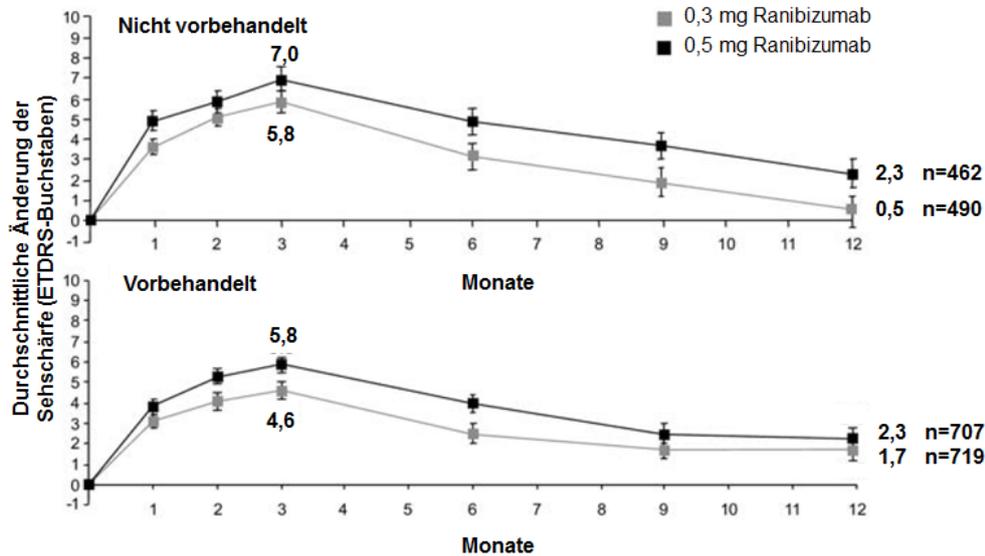
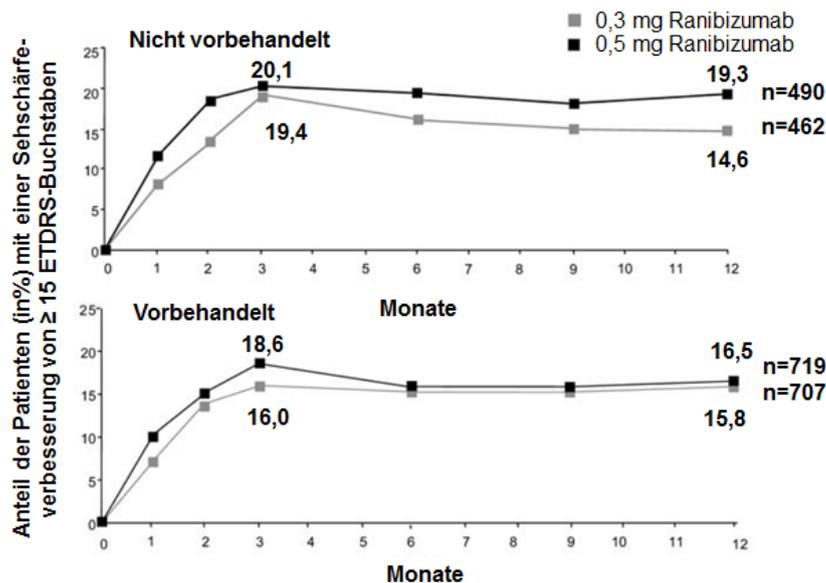


Abbildung 3-92: Durchschnittliche Änderung der Sehschärfe (ETDRS) in Kohorte 1 pro Monat in der SAILOR-Studie bis Monat 12

Wirksamkeitsendpunkt: Anteil der Patienten in % mit einer Sehschärfeverbesserung von ≥ 15 Buchstaben in der Kohorte 1



ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

Abbildung 3-93: Anteil der Patienten mit einer Sehschärfeverbesserung von ≥ 15 Buchstaben in der Kohorte 1 pro Monat in der SAILOR-Studie bis Monat 12

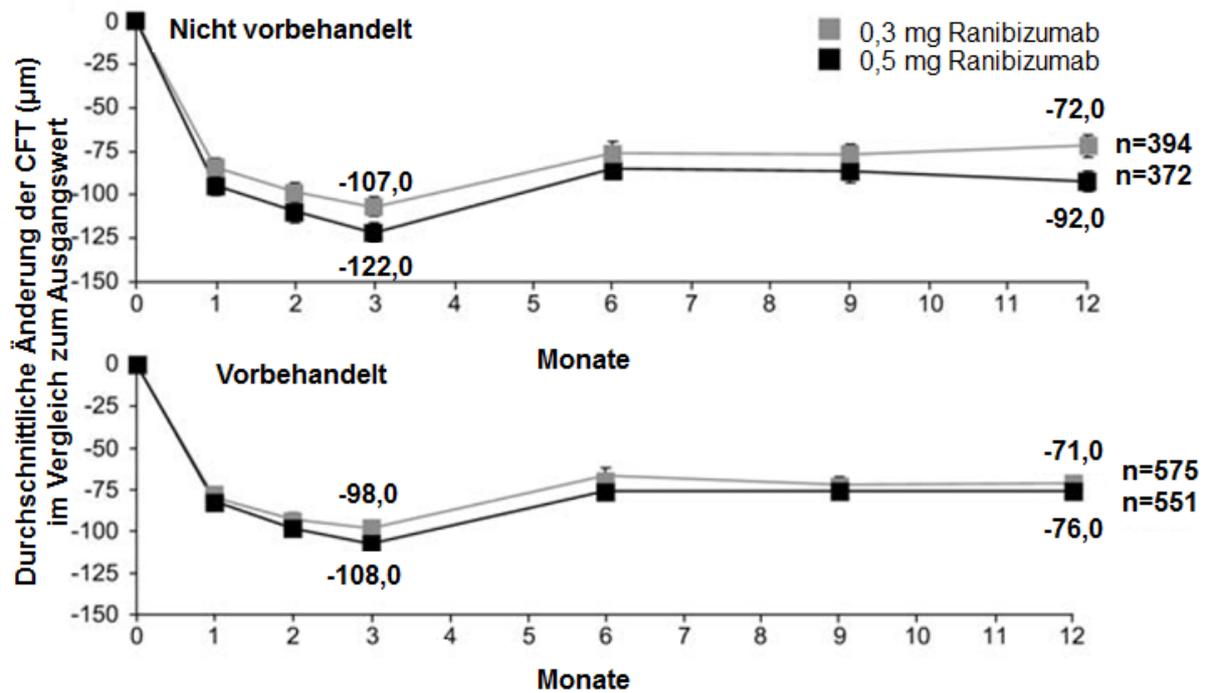
SAILOR-Studie (63)**Ergebnisse** (Fortsetzung):**Wirksamkeitsendpunkt:** Änderung der zentralen Foveadicke (CFT) in der Kohorte 1

Abbildung 3-94: Durchschnittliche Änderung der zentralen Foveadicke (CFT) in der Kohorte 1 pro Monat in der SAILOR-Studie bis Monat 12

SAILOR-Studie (63)

Zusammenfassung:

- SAILOR ist die größte Studie zur Evaluierung der Sicherheit und Wirksamkeit von intravitrealem Ranibizumab bei Patienten mit einer durch AMD bedingten CNV.
- Ranibizumab wurde gut vertragen und die Rate der schwerwiegenden okulären UEs und der allgemeinen UEs war gering und unabhängig von der Dosierung.
- Die Rate der schwerwiegenden nicht-okulären UEs, wie arterielle thromboembolische Ereignisse, Herzinfarkt und Gefäßtod war in allen Kohorten und Dosierungsgruppen vergleichbar.
- Die Inzidenz der Schlaganfälle war ähnlich der in bisherigen Ranibizumab-Studien beobachteten Inzidenz.
- Die Schlaganfallrate in der Kohorte 1 mit 0,5mg Ranibizumab war höher als die in der Gruppe mit 0,3mg Ranibizumab.
- Die Gesamtzahl der Ereignisse war gering und die Differenz war statistisch nicht signifikant.
- Nicht-Interventionelle Studien (Anwendungsbeobachtungen) und weiterführende Studien mit Ranibizumab bei Patienten mit neovaskulärer AMD sollen die Frage klären, ob die Schlaganfallrate für 0,5mg Ranibizumab tatsächlich höher ist.
- Die Patienten der Kohorte 1, die zuvor einen Schlaganfall hatten oder unter Herzinsuffizienz oder Arrhythmien litten, zeigten eine höhere Inzidenz für Schlaganfälle.
- Die geringe Rate an Schlaganfällen insgesamt lässt jedoch keine Aussagen über einen Zusammenhang zwischen Risikofaktoren und dem Auftreten von Schlaganfällen zu.
- Die Kombination der SAILOR Daten mit denen der Studien PIER, FOCUS, MARINA und ANCHOR wird die Evaluierung der Inzidenz von Schlaganfällen und ATE durch Meta-Analysen ermöglichen.
- In der SAILOR-Studie gab es keine Unterschiede zwischen den Dosierungen im Hinblick auf arterielle thromboembolische Ereignisse, was mit der Pharmakologie von Ranibizumab übereinstimmt.
 - Als monoklonales Antikörper-Fragment (Fab) hat Ranibizumab eine geringe systemische Bioverfügbarkeit und eine Halbwertszeit von nur einigen Stunden.
- Die Behandlung mit Ranibizumab führte in der Kohorte 1 sowohl in einer Dosierung in Höhe von 0,3mg als auch in einer Dosierung in Höhe von 0,5mg zu einer Sehschärfeverbesserung.
- Wie in den Studien MARINA und ANCHOR schien 0,5mg Ranibizumab zu einer leicht stärkeren Sehschärfeverbesserung als 0,3mg Ranibizumab zu führen.
- Außerdem schien Ranibizumab bei nicht vorbehandelten Patienten wirksamer zu sein.

SAILOR-Studie (63)

Zusammenfassung (Fortsetzung):

- Die nach 3 Monaten beobachtete Sehschärfeverbesserung in der SAILOR Studie war nicht so deutlich wie die mit dem monatlichen Dosierungsregime in den Studien MARINA (32) und ANCHOR (56) erreichte Verbesserung, in denen die Sehschärfe über das gesamte erste Studienjahr zunahm.
- In der SAILOR Studie dagegen verbesserte sich die Sehschärfe nur mit den ersten 3 monatlichen Injektionen und nahm dann in den Folgemonaten ab.
- Ein ähnlicher Verlauf wurde auch in der PIER-Studie beobachtet. Dort wurde nach 3 monatlichen Injektionen vierteljährlich weiter therapiert.
- Die deutlich schlechteren Sehschärfe-Ergebnisse der Studien SAILOR und PIER (33) im Vergleich zu denen der Studien MARINA (32) und ANCHOR (56) könnten mit der geringeren Anzahl an Visiten und Injektionen in den beiden Studien SAILOR und PIER im Vergleich zur kontinuierlich monatlichen Anwendung in den Studien ANCHOR und MARINA erklärt werden.
- Die **Wiederbehandlungskriterien** in der SAILOR-Studie könnten eine Krankheitsprogression erlaubt haben, bevor eine erneute Behandlung möglich war:
 - Für 81% der Patienten der Kohorte 1 war die Sehschärfe und die mittels OCT bestimmte zentrale Foveadicke (Zunahme um $>100\mu\text{m}$) für die Wiederbehandlung ausschlaggebend.
 - Die größten durchschnittlichen CFT-Abnahmen betragen $98\text{-}122\mu\text{m}$, so dass die Patienten evtl. fast alle anatomischen Verbesserungen bis zur erneuten Behandlung wieder verloren hatten.
- Die PRONTO-Studie zeigte, dass mit einem Dosierungsregime, bei dem Ranibizumab nicht jeden Monat angewendet wird, eine Sehschärfeverbesserung ähnlich wie in den Studien MARINA und ANCHOR erreicht werden kann (32, 56, 66).
- Hier basierte die Wiederbehandlung auf qualitativen und quantitativen Kriterien, wie OCT, Sehschärfe, Blutungen und Flüssigkeit (66).

Fazit:

- Ranibizumab war sicher und wurde in einer großen Population von Patienten mit neovaskulärer AMD gut vertragen.
- Ranibizumab zeigte günstige Effekte auf die Sehschärfe und die Anatomie der Netzhaut.
- Zukünftiges Ziel wird sein, ein für Ärzte und Patienten optimales Dosierungsregime mit einer weniger als monatlichen Anwendung zu finden, das gleichzeitig das bestmögliche Sehschärfeergebnis für Ranibizumab bietet.

SECURE-Studie (60)**Behandlungsschema:**

- Einschluss von Patienten aus den EXCITE- und SUSTAIN-Studien
 - Alle Patienten waren zuvor für 12 Monate mit Ranibizumab behandelt worden
- Gabe von 0,5mg Ranibizumab höchstens alle 30 Tagen (Open Label) für 24 Monate
- Maximal 12 Injektionen pro Jahr

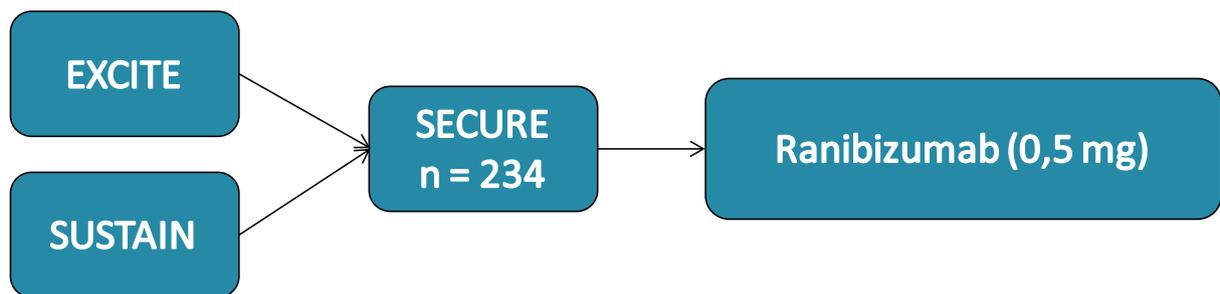


Abbildung 3-95: Studiendesign der SECURE-Studie

SECURE-Studie (60)

Endpunkte:

Primärer Endpunkt:

- Inzidenz okularer unerwünschter Ereignisse (UEs) und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUEs) im Studienauge
- Inzidenz nicht-okularer UEs und SUEs im Studienauge

Sekundärer Endpunkt:

- Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) vom Ausgangswert (Baseline) über die Zeit
- Anzahl Injektionen

SECURE-Studie (60)**Ergebnisse:**

Primärer Endpunkt: Inzidenz okularer unerwünschter Ereignisse (UEs) und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUEs) im Studienauge

Tabelle 3-33: Inzidenz okularer UEs und SUEs im Studienauge in der SECURE-Studie

Okulare UEs und SUEs	Ranibizumab 0,5mg N=234 n (%)
Okulare UEs gesamt	126 (53,8)
Retinale Blutung	30 (12,8)
Katarakt	27 (11,5)
Erhöhter Augeninnendruck	15 (6,4)
Reduktion der Sehschärfe	14 (6,0)
Augenschmerzen	13 (5,6)
Chorioidale Neovaskularisation	12 (5,1)
Makulaödem	7 (3,0)
Retinaödem	7 (3,0)
Blepharitis	6 (2,6)
Konjunktivitis	6 (2,6)
Blutung der Konjunktiva	5 (2,1)
Erhöhte Lakrimation	5 (2,1)
Makuladegeneration	5 (2,1)
Zum Studienabbruch führende okulare UEs	6 (2,6)
Korneaödem	1 (0,4)
Hyphema	1 (0,4)
Retinale Blutung	1 (0,4)
Narbenbildung auf der Retina	1 (0,4)
Erhöhter Augeninnendruck	1 (0,4)
Narbe	1 (0,4)
Okulare SUEs gesamt	11 (4,7)
Katarakt	6 (2,6)
Endophthalmitis	2 (0,9)
Korneaödem	1 (0,4)
Hyphema	1 (0,4)
Dislokation der Intraokularlinse	1 (0,4)
Erhöhter Augeninnendruck	1 (0,4)
Makulopathie	1 (0,4)
Ablösung der Retina	1 (0,4)

SECURE-Studie (60)**Ergebnisse (Fortsetzung):****Primärer Endpunkt:** Inzidenz nicht-okularer UEs und SUEs im Studienauge

Tabelle 3-34: Inzidenz nicht-okularer UEs und SUEs im Studienauge in der SECURE-Studie

Nicht-okulare UEs und SUEs	Ranibizumab 0,5mg N=234 n (%)
Nicht-okulare UEs gesamt	160 (68,4)
Nasopharyngitis	21 (9)
Hypertonie	21 (9)
Mit der Studienmedikation und der Behandlungsprozedur assoziierte nicht-okulare UEs	3 (1,3)
Apoplex	1 (0,4)
Herzrhythmusstörung	1 (0,4)
Nausea	1 (0,4)
Nur mit der Behandlungsprozedur assoziierte nicht-okulare UEs	1 (0,4)
Rhinorrhoe	1 (0,4)
Nicht-okulare SUEs gesamt	62 (26,5)
Mit der Studienmedikation und der okularen Injektion assoziierte nicht-okulare SUEs	1 (0,4)
Todesfälle gesamt	5 (2,1)
Herzversagen	1 (0,4)
Koronare Herzkrankheit	1 (0,4)
Myokardinfarkt	1 (0,4)
Enteritis necroticans	1 (0,4)
Nierenversagen	1 (0,4)

- Zwei Patienten brachen die Studienmedikation aufgrund folgender okularer SUEs ab: Korneaödem, Hyphema und erhöhter Augeninnendruck.
- Zum Abbruch der Studienmedikation führende nicht-okulare SUEs waren meist auf Neoplasien (benigne, maligne und unspezifische, einschließlich Zysten und Polypen, 1,7%) oder Herzerkrankungen (1,3%) zurückzuführen.
- Innerhalb der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse traten arterielle thromboembolische Ereignisse (ATEs) bei 5,6% (95% Konfidenzintervall; 3,0 – 9,3) der Patienten auf. Diese ATEs umfassten hämorrhagisch-zerebrovaskuläre Erkrankungen, ischämisch-zerebrovaskuläre Erkrankungen, Myokardinfarkt sowie embolische und thrombotische Ereignisse.

SECURE-Studie (60)**Ergebnisse (Fortsetzung):**

Sekundärer Endpunkt: Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) vom Ausgangswert (Baseline) über die Zeit

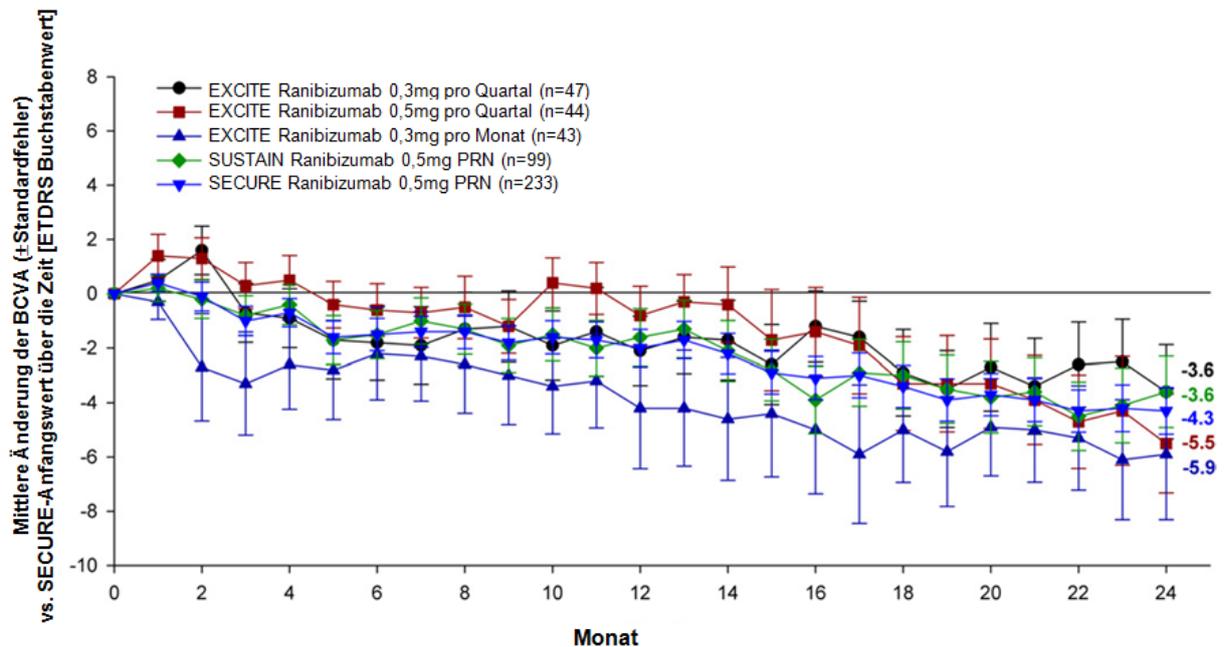


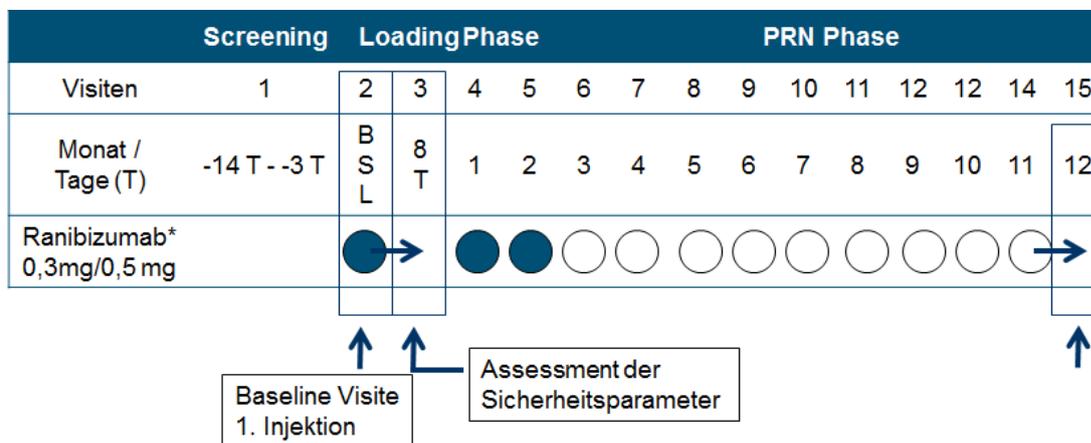
Abbildung 3-96: Mittlere Änderung der BCVA im Studienauge gemäß ETDRS-Tafel im Vergleich zum Anfangswert der SECURE-Studie nach vorhergehender Behandlung

SECURE-Studie (60)**Zusammenfassung:**

- Von den 234 Studienteilnehmern schlossen 210 Patienten (89,7%) die Studie ab.
- Die Patienten erhielten im Lauf der 24-monatigen Studiendauer durchschnittlich 6,1 Ranibizumab-Injektionen.
- Bei etwa 42% der Patienten wurde an mindestens 7 Visiten keine Verabreichung von Ranibizumab vorgenommen, obwohl sie einen Visusverlust von mehr als 5 Buchstaben verzeichnet hatten.
- Dies spricht entweder für eine unzureichende Behandlung oder für eine Berücksichtigung anderer Faktoren als den Visusverlust für die Entscheidung über eine Wiederbehandlung durch den Prüfarzt.
- Die häufigsten okularen UEs im Studienauge waren
 - Blutungen der Retina (12,8%, 1 mit der Studienmedikation assoziiertes Ereignis),
 - Katarakt (11,5%; 1 mit der Behandlungsprozedur assoziiertes Ereignis) sowie
 - erhöhter Augeninnendruck (6,4%, 1 mit der Studienmedikation assoziiertes Ereignis).
- Bei 2,6% der Patienten ereigneten sich Katarakte als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aufgrund von Hospitalisierungen.
- Die hauptsächlichen nicht-okularen UEs waren Hypertonie und Nasopharyngitis (je 9,0%).
- Bei 5,6% der Patienten wurden arterielle thromboembolische Ereignisse berichtet.
- Im Studienverlauf ereigneten sich 5 Todesfälle (2,1%). Keiner davon war mit der Studienmedikation oder der Studienprozedur assoziiert.
- Bis Monat 24 nahm die bestkorrigierte Sehschärfe im Vergleich zum Anfangswert der SECURE-Studie um 4,3 Buchstaben ab.
- Die SECURE-Studie zeigte, dass das in der Europäischen Fachinformation von Ranibizumab empfohlene flexible, sich nach der Sehschärfe richtende und nach dem Urteil des Prüfarztes eingesetzte Dosierungsregime von Ranibizumab über einen Zeitraum von 2 Jahren gut vertragen wurde.
- Auch bei Patienten, die Ranibizumab für insgesamt 3 Jahre erhalten hatten, wurden keine neuen Sicherheitssignale identifiziert.
- Insgesamt erfuhren die Patienten in der SECURE-Studie einen Sehschärfeverlust im Vergleich zum Anfangswert, welcher Resultat der fortschreitenden Erkrankung oder einer möglichen zu geringen Behandlungshäufigkeit sein kann.

SUSTAIN-Studie (65)**Behandlungsschema:**

- Wiederbehandlungskriterien:
 - Sehschärfeverlust von >5 Buchstaben im Vergleich zur besten davor gemessenen Sehschärfe oder
 - Zunahme der CRT um >100µm im Vergleich zum niedrigsten vorherigen Wert
- Nicht-Behandlungsoption, falls
 - Sehschärfe ≥ 79 Buchstaben oder
 - CRT $\leq 225\mu\text{m}$



* Bei Studienstart erhielten die Patienten 0,3 mg Ranibizumab.
 Nach Erhalt der Zulassung von 0,5 mg Ranibizumab wurde das Studienprotokoll angepasst und mit 0,5 mg Ranibizumab weiterbehandelt.
 12% der Patienten erhielten 0,5 mg.

● Festgesetzte Ranibizumab Injektionen
 ○ Ranibizumab Injektionen in Abhängigkeit von Sehschärfe und OCT-Messungen (PRN)

Abbildung 3-97: Behandlungsschema der SUSTAIN-Studie

SUSTAIN-Studie (65)

Endpunkte:

- **Primärer Endpunkt (Sicherheit):**
 - Inzidenz und Schweregrad okulärer UEs in 12 Monaten

- **Sekundäre Endpunkte (Wirksamkeit):**
 - Durchschnittliche Änderungen der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) und CRT nach 3 und nach 12 Monaten im Vergleich zu Baseline
 - Zeit bis zur 1. Wiederbehandlung in der PRN Phase
 - Gesamtzahl der benötigten Behandlungen

- **Weitere Endpunkte (Wirksamkeit):**
 - Anteil der Patienten mit Auflösung der Leckage nach 3 und nach 12 Monaten (ermittelt mit FA)
 - Anteil der Patienten ohne Bedarf für eine Wiederbehandlung nach 2 Monaten

SUSTAIN-Studie (65)**Ergebnisse:****Primärer Endpunkt:** Inzidenz und Schweregrad okulärer UE nach 12 Monaten

Tabelle 3-35: Inzidenz und Schweregrad okulärer UE nach 12 Monaten in der SUSTAIN-Studie

Häufigste UE ($\geq 2\%$ der Patienten)	SUSTAIN Patienten 0,3mg/0,5mg n=513; n (%)
Reduzierte Sehschärfe	18,5
Retinale Blutungen	7,2
Erhöhter Augeninnendruck	7,0
Konjunktivale Blutungen	5,5

Primärer Endpunkt: Inzidenz und Schweregrad okulärer SUEs nach 12 Monaten

Tabelle 3-36: Inzidenz und Schweregrad okulärer SUEs nach 12 Monaten in der SUSTAIN-Studie

Schwerwiegende UE	SUSTAIN Patienten 0,3mg/0,5mg n=513; n (%)
Retinale Blutungen	2 (0,4)
Glaskörperblutungen	1 (0,2)
Katarakt	1 (0,2)
Retinaler Pigmentepithelriss	1 (0,2)
Reduzierte Sehschärfe	1 (0,2)

SUSTAIN-Studie (65)**Ergebnisse (Fortsetzung):**

Sekundärer Endpunkt: Durchschnittliche Änderung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) nach 3 und nach 12 Monaten

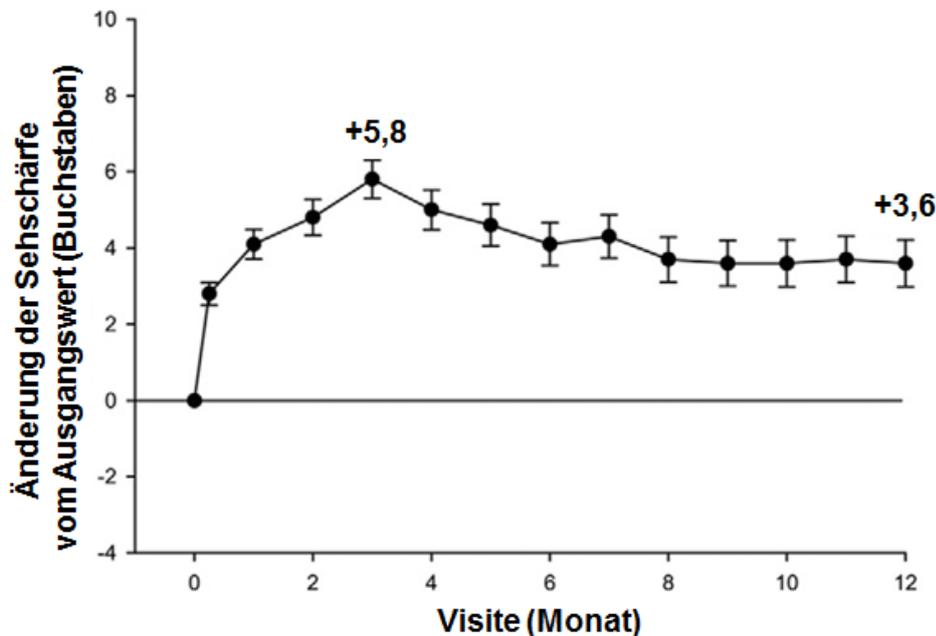


Abbildung 3-98: Änderung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) pro Monat in der SUSTAIN-Studie bis Monat 12

Sekundärer Endpunkt: Durchschnittliche Änderung der CRT nach 3 und nach 12 Monaten.

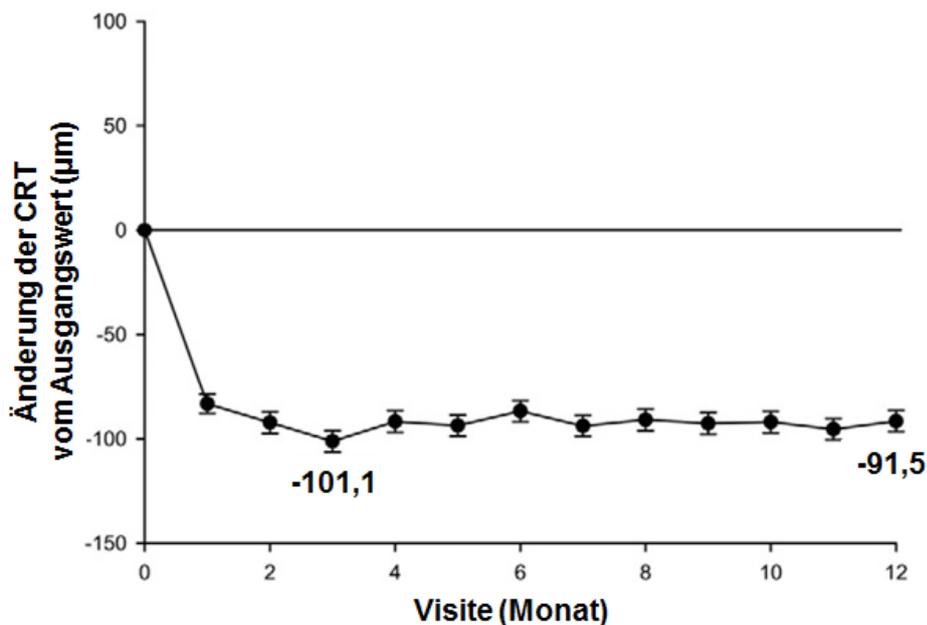


Abbildung 3-99: Änderung der zentralen Retinadicke (CRT) pro Monat in der SUSTAIN-Studie bis Monat 12

SUSTAIN-Studie (65)**Zusammenfassung:**

- Das flexible Dosierungsregime mit Ranibizumab (monatliche Anwendung für 3 Monate gefolgt von PRN-Behandlung) wurde gut vertragen und war bei Patienten mit neovaskulärer AMD wirksam.
- Die Ergebnisse zur Sicherheit waren mit denen aus früheren klinischen Studien vergleichbar.
- Die häufigsten okulären UE waren reduzierte Sehschärfe, retinale Blutungen, erhöhter Augeninnendruck und konjunktivale Blutungen. Diese waren mit den in den Studien ANCHOR (56), MARINA (32) und PIER (33) beobachteten UEs vergleichbar.
- Von diesen UEs waren 6 schwerwiegend: retinale Blutungen (0,4%), retinaler Pigmentepithelriss (0,2%), Glaskörperblutungen (0,2%), reduzierte Sehschärfe (0,2%) und Katarakt (0,2%).
- In der Studie MARINA (32) betrug die Rate für ATE 4,6% für 0,3mg und 0,5mg Ranibizumab und 3,8% für die Scheininjektions-Gruppe. In der ANCHOR-Studie (56) lag die Rate für ATE bei 4,3% (0,5mg) und in der SUSTAIN Studie bei 3,7%.
- Die Analyse des Auftretens okulärer UE je Injektion im Studienauge lieferte keine Evidenz für Unterschiede zwischen den beiden Dosierungen.
- Die bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA) verbesserte sich nach 12 Monaten um 3,6 Buchstaben.
- Die initiale Sehschärfeverbesserung nach 3 Monaten betrug 5,8 Buchstaben. Diese nahm in den Monaten 3-12 um durchschnittlich 2,2 Buchstaben ab.
- In den Studien ANCHOR (56) und MARINA (32) kam es dagegen mit einer monatlichen Anwendung von Ranibizumab auch in den Monaten 3-12 zu einem leichten Anstieg der BCVA (1,3 bis 1,7 Buchstaben, abhängig von der Dosierung), wobei die 0,3mg Behandlungsgruppen geringere Werte aufwiesen als die 0,5mg Gruppen.
- Die Sehschärfeverbesserung von 3,6 Buchstaben nach 12 Monaten in der SUSTAIN Studie lag um 3-4 Buchstaben niedriger als die in den Studien ANCHOR (56) und MARINA (32) beobachtete Sehschärfeverbesserung (8,5 bzw. 6,5 Buchstaben).
- Die explorative Analyse der Evaluierung einer möglichen Interaktion zwischen Reduktion der CRT und Änderung der Sehschärfe legte keine Beziehung offen.
- Dies könnte auf eine mögliche zeitliche Verzögerung zwischen struktureller (CRT Reduktion) und funktioneller Veränderung (Sehschärfeverbesserung) zurückzuführen sein.
- Außerdem ist es möglich, dass die CNV bei einigen Patienten bereits Netzhautgewebe und Photorezeptoren irreversibel zerstört hat.

SUSTAIN-Studie (65)

Zusammenfassung (Fortsetzung):

- Zusätzlich könnten Atrophie oder Fibrose zu einer niedrigeren Sehschärfe und einer reduzierten CRT geführt haben.
- Es ist damit nicht klar, inwieweit die CRT-Wiederbehandlungskriterien die Studienergebnisse beeinflusst haben.
- Eine Subgruppenanalyse brachte hervor, dass die Patienten ein unterschiedliches Responseverhalten auf eine PRN-Behandlung zeigten:
 - 53% der Patienten konnten die initiale Sehschärfeverbesserung, die mit den 3 monatlichen Anwendungen erreicht wurde, aufrechterhalten.
 - 21% der Patienten konnten das Ergebnis nicht halten.
 - 26% der Patienten erzielten keine Sehschärfeverbesserung.
- Die Monate 3-5 stellen damit eine kritische Phase dar, in der die Subgruppen voneinander abgegrenzt werden können.
- Patienten sollten somit insbesondere in diesem Zeitraum aufmerksam beurteilt werden, um eine Wiederbehandlung festzulegen.
- Die Wiederbehandlungskriterien in der SUSTAIN-Studie (Sehschärfeverlust von >5 Buchstaben oder Zunahme der CRT um >100µm) könnten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit für die Initiierung der Wiederbehandlung genommen haben. Das sollte ebenfalls bei der Interpretation dieser Daten berücksichtigt werden.
- Diese Subgruppenanalyse zeigt die Bedeutung des monatlichen Monitorings, um schnell die frühen Anzeichen einer Krankheitsprogression zu erkennen.
- Neue Wiederbehandlungskriterien wie niedrigere Sehschärfe- und CRT-Grenzwerte könnten evtl. zu besseren Ergebnissen führen.

Fazit:

- Auch wenn die PRN-Behandlung in der SUSTAIN Studie weniger effektiv war als das monatliche Dosierungsregime in den Studien ANCHOR (56) und MARINA (32), so zeigt SUSTAIN, dass eine individualisierte Therapie zu einer Stabilisierung der Sehschärfe führen kann.
- In den Monaten 3-11 wurden im Durchschnitt 2,7 Injektionen angewendet. Die Anzahl der Injektionen lag damit in der SUSTAIN Studie um ca. 70% niedriger als in den Studien mit durchgehend monatlicher Ranibizumab Behandlung.
- Dabei führte die geringere Behandlungsfrequenz zu einer Verbesserung der Sehschärfe, die ca. 80% der Sehschärfe-verbesserung in den Studien mit monatlicher Anwendung betrug.
- Die SUSTAIN Studie zeigt, dass das PRN Regime eine valide Behandlungsoption darstellt.

3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Zur Beschreibung der Erkrankung in Abschnitt 3.2.1 sowie zur Beschreibung des therapeutischen Bedarfs innerhalb der Erkrankung in Abschnitt 3.2.2 wurden orientierende Handrecherchen in PubMed sowie in Suchmaschinen wie Google und Google Scholar durchgeführt. Die Suche wurde auf Reviews fokussiert. Es wurde darüber hinaus auf Primärliteratur zurückgegriffen, die in Review-Arbeiten identifiziert wurde sowie auf Kongressbeiträge (Poster) oder auch Lehrbücher, die aus den relevanten Publikationen (Review und Primärliteratur) identifiziert wurden. Außerdem wurden Daten aus firmeneigener Studie AURA beziehungsweise aus der dazugehörigen Publikation herangezogen um die Versorgungsrealität bei nAMD in Deutschland zu beschreiben.

Die Bevölkerungszahlen aus Tabelle 3-11, Tabelle 3-12, Tabelle 3-13 und Tabelle 3-14 sind das Ergebnis einer Datenbankabfrage der Genesis-Datenbank des Statistischen Bundesamtes. Der Tabellen-Code lautet 12421-0002 (Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre) und wurde unter der URL https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=D6E1A9066BF56DA37F42E2A12C2A7808.tomcat_GO_2_2?operation=abruftabelleAbrufen&selectionname=12421-0002&levelindex=1&levelid=1352732855330&index=2 am 12.11.2012 abgerufen.

Für Tabelle 3-11 und Tabelle 3-12 wurden die vorausberechneten Bevölkerungszahlen für das Jahr 2012 (Stichtag: 31.12.2012) für Personen ab 55 Jahren (zur Berechnung der Prävalenz) bzw. für Personen ab 60 Jahren (zur Berechnung der Inzidenz) in der Variante 1-W1 abgerufen und jeweils in Altersgruppen (entsprechend der Tabellen) zusammengefasst.

Für Tabelle 3-13 und Tabelle 3-14 wurden die vorausberechneten Bevölkerungszahlen für die Jahre 2013 bis 2017 (Stichtage: 31.12.2013, 31.12.2014, 31.12.2015, 31.12.2016, 31.12.2017) für Personen ab 55 Jahren (zur Berechnung der Prävalenz) bzw. für Personen ab 60 Jahren (zur Berechnung der Inzidenz) in der Variante 1-W1 abgerufen und jeweils in Altersgruppen (entsprechend der Tabellen) zusammengefasst.

3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4.1 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Deutscher Blinden- und Sehbehindertenverein e.V. [DBSV]. Projektvorschlag "Therapieoptimierung bei der feuchten AMD (fAMD)". 2011.
2. Muether PS, Hoerster R, Hermann MM, Kirchhof B, Fauser S. Long-term effects of ranibizumab treatment delay in neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012. Epub 2012/05/11.
3. Pro Retina Deutschland e.V. Altersabhängige Makuladegeneration. 2012 [12.11.2012]; Available from: <http://www.pro-retina.de/netzhauterkrankungen/makula-degeneration/altersabhaengige-makuladegeneration>.
4. Schmidt-Erfurth UM, Richard G, Augustin A, Aylward WG, Bandello F, Corcostegui B, et al. Guidance for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol Scand*. 2007;85(5):486-94. Epub 2007/07/28.
5. Mitra RA, Ramsay RC. New treatments for age-related macular degeneration. *Minn Med*. 2009;92(6):41-4. Epub 2009/08/06.
6. National Eye Institute. Facts About Age-Related Macular Degeneration. 2011 [cited 25.11.2011]; Available from: http://www.nei.nih.gov/health/maculardegen/armd_facts.asp
7. American Health Assistance Foundation. The Normal Macula Compared to Wet and Dry Macular Degeneration. 2011 [25.11.2011]; Available from: <http://www.ahaf.org/macular/about/understanding/normal-macula-compared.html>.
8. Bayer HealthCare AG. Clinical overview VEGF Trap-Eye – AMD (2.5). [Company confidential document]. In press 2011.
9. Ambati J, Fowler BJ. Mechanisms of age-related macular degeneration. *Neuron*. 2012;75(1):26-39. Epub 2012/07/17.
10. Gorin MB. Genetic insights into age-related macular degeneration: Controversies addressing risk, causality, and therapeutics. *Mol Aspects Med*. 2012;33(4):467-86. Epub 2012/05/09.
11. Grassmann F, Fritsche LG, Keilhauer CN, Heid IM, Weber BH. Modelling the genetic risk in age-related macular degeneration. *PLoS One*. 2012;7(5):e37979. Epub 2012/06/06.
12. Rakic JM, Lambert V, Devy L, Luttun A, Carmeliet P, Claes C, et al. Placental growth factor, a member of the VEGF family, contributes to the development of choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(7):3186-93. Epub 2003/06/26.
13. Dewerchin M, Carmeliet P. PlGF: a multitasking cytokine with disease-restricted activity. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(8). Epub 2012/08/22.
14. Eter N. Die altersabhängige Makuladegeneration. 2nd ed. Bremen: UNI-MED Science; 2009.
15. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft [DOG], Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte. Aktuelle Stellungnahme - Neue Aspekte in der Therapie der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. 2009 Contract No.: 12.12.2011.

16. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft [DOG], Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte. Aktuelle Ergänzungsstellungnahme - Neue Aspekte in der Therapie der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. Neue Aspekte in der Therapie der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Kriterien der Wiederbehandlung bei der Anti-VEGF Therapie. 2010 Contract No.: 28.11.2011.
17. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft [DOG], Retinologische Gesellschaft, Deutschlands BdA. Stellungnahme - Die Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Therapeutische Strategien. Stellungnahme. 2012 Febr 2012. Report No.
18. American Academy of Ophthalmology. Take a Closer Look... Before It's Too Late. - A Science Writer's Guide to Age-related Macular Degeneration (AMD). 2006 [25.11.2011]; Available from: <http://www.faa0.org/upload/AMD%20SWG%20FINAL.pdf>.
19. Fischer MD, Inhoffen W, Ziemssen F. Spectral-Domain-optische-Kohärenztomographie in der Behandlung der myopen choroidalen Neovaskularisationsmembran. *Ophthalmologie*. 2012;8(109):758-65.
20. Grossniklaus HE, Gass JD. Clinicopathologic correlations of surgically excised type 1 and type 2 submacular choroidal neovascular membranes. *Am J Ophthalmol*. 1998;126(1):59-69. Epub 1998/07/31.
21. Lafaut BA, Aisenbrey S, Vanden Broecke C, Di Tizio F, Bartz-Schmidt KU. Clinicopathological correlation in exudative age-related macular degeneration: recurrent choroidal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2001;239(1):5-11. Epub 2001/03/29.
22. Schmucker C, Antes G, Lelgemann M, Schmacke N, Ehlken C, Agostini H-J, et al. Therapie der Altersabhängigen Makuladegeneration - Evidenzbericht. 2009 Contract No.: 30.11.2011.
23. Lafaut BA, Leys AM, Snyers B, Rasquin F, De Laey JJ. Polypoidal choroidal vasculopathy in Caucasians. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2000;238:752-9.
24. Yannuzzi LA, Wong DWK, Sforzolini BS, Goldbaum M, Tang KC, Spaide RF, et al. Polypoidal Choroidal Vasculopathy and Neovascularized Age-related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol*. 1999;117(11):1503-10.
25. Bressler NM, Bressler SB, Gragoudas ES. Clinical characteristics of choroidal neovascular membranes. *Arch Ophthalmol*. 1987;105(2):209-13. Epub 1987/02/01.
26. De Jong PT, Bergen AA, Klaver CC, Van Duijn CM, Assink JM. Age-related maculopathy: its genetic basis. *Eye (Lond)*. 2001;15(Pt 3):396-400. Epub 2001/07/14.
27. EPAR - Assessment report Eylea, Procedure No.: EMEA/H/C/002392/ (2012).
28. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(10):1417-36. Epub 2001/10/23.
29. World Health Organization [WHO]. Priority eye diseases, Age related macular degeneration. 2012 [cited 2012 2012-09-01]; Available from: <http://www.who.int/blindness/causes/priority/en/index8.html>.
30. AMD Alliance International. Increasing Understanding of Wet Age-Related Macular Degeneration (AMD) as a Chronic Disease. 2011 [25.11.2011]; Available from: http://www.amdalliance.org/user_files/documents/AMD_ChronicDiseasePolicy_M03_NoCrops_Low_Res.pdf.

31. Wong TY, Chakravarthy U, Klein R, Mitchell P, Zlateva G, Buggage R, et al. The natural history and prognosis of neovascular age-related macular degeneration: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2008;115(1):116-26. Epub 2007/08/07.
32. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1419-31. Epub 2006/10/06.
33. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, Yue H, Ianchulev T, Schneider S, et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(2):239-48. Epub 2008/02/05.
34. Abraham P, Yue H, Wilson L. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 2. *Am J Ophthalmol*. 2010;150(3):315-24 e1. Epub 2010/07/07.
35. The Angiogenesis Foundation. Advocating for Improved Treatment and Outcomes for Wet Age-Related Macular Degeneration, A Report Based on an International Expert Summit, Convened in Berlin, Germany, November 2011. One Broadway, 14th Floor, Cambridge, Massachusetts: 2012.
36. Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying GS, Jaffe GJ, Grunwald JE, et al. Ranibizumab and Bevacizumab for Treatment of Neovascular Age-related Macular Degeneration: Two-Year Results. *Ophthalmology*. 2012;119(7):1388-98. Epub 2012/05/05.
37. Singer MA, Awh CC, Sadda S, Freeman WR, Antoszyk AN, Wong P, et al. HORIZON: an open-label extension trial of ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012;119(6):1175-83. Epub 2012/02/07.
38. European Medicines Agency [EMA]. CHMP assessment report Eylea. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 2012 20 September 2012. Report No.: EMA/CHMP/268813/2012 Contract No.: Procedure No. EMEA/H/C/002392.
39. ARVO Bhisitkul RB. Year 7 Outcomes For Ranibizumab-treated Subjects In Anchor/marina: A Multicenter, Prospective Cohort Study. The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO); 2012-05-08; ARVO 20122012.
40. Soubrane G, Cruess A, Lotery A, Pauleikhoff D, Mones J, Xu X, et al. Burden and health care resource utilization in neovascular age-related macular degeneration: findings of a multicountry study. *Arch Ophthalmol*. 2007;125(9):1249-54. Epub 2007/09/12.
41. Cruess AF, Xu X, Monès J, Lotery A, Pauleikhoff D, Soubrane G, et al. Humanistic Burden and Health Resource Utilization Among Neovascular Age-Related Macular Degeneration (AMD) Patients: Results from a Multi-Country Cross-Sectional Study. The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO); 2006.
42. Slakter JS, Stur M. Quality of life in patients with age-related macular degeneration: impact of the condition and benefits of treatment. *Surv Ophthalmol*. 2005;50(3):263-73.
43. Mitchell J, Bradley C. Quality of life in age-related macular degeneration: a review of literature. *Health Qual Life Outcomes*. 2006;4(97).
44. Williams RA, Brody BL, Thomas RG, Kaplan RM, Brown SI. The psychosocial impact of macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 1998;116(4):514-20. Epub 1998/05/02.

45. Wahl HW, Heyl V. Lebensqualität bei Seheinschränkungen im Alter. *Ophthalmologie*. 2008;105:735-43.
46. Waern M, Rubenowitz E, Runeson B, Skoog I, Wilhelmson K, Allebeck P. Burden of illness and suicide in elderly people: case-control study. *BMJ*. 2002;324(7350):1355-8.
47. Brown GC, Brown MM, Sharma S, Stein JD, Roth Z, Campanella J, et al. The burden of age-related macular degeneration: a value-based medicine analysis. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2005;103:173-84; discussion 84-6. Epub 2006/10/24.
48. American Academy of Ophthalmology. Preferred Practice Pattern Guidelines. San Francisco: American Academy of Ophthalmology, 2008.
49. American Academy of Ophthalmology. Age-Related Macular Degeneration Summary Benchmarks for Preferred Practice Pattern Guidelines 2011.
50. The Royal College of Ophthalmologists. Age-Related Macular Degeneration Guidelines for Management. 2009.
51. European Medicines Agency [EMA]. Fach- und Gebrauchsinformation Eylea 40 mg/ml Injektionslösung 2012.
52. European Medicines Agency (EMA). Scientific Discussion Lucentis EPAR 2007.
53. Finger RPH, F. G.,. Versorgung von älteren Menschen mit neovaskulärer altersabhängiger Makuladegeneration. *Ophthalmologie*. 2012;109(5):474-8. Epub 2012/05/15. Versorgung von älteren Menschen mit neovaskulärer altersabhängiger Makuladegeneration.
54. Bayer Healthcare Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report AURA. 2012.
55. Genentech I. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION LUCENTIS™ (ranibizumab injection). South San Francisco, CA: 2006 2006. Report No.
56. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1432-44. Epub 2006/10/06.
57. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology*. 2009;116(1):57-65 e5. Epub 2009/01/07.
58. Novartis Pharma GmbH. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC Lucentis), gültig bis September 2011. 2011.
59. CHMP variation assessment report - Type II variation EMEA/H/C/000715/II/0023, EMA/CHMP/548064/2011 (2011).
60. Silva R, Axer-Siegel R, Eldem B, Guymer R, Kirchhof B, Papp A, et al. The SECURE Study - Long-term safety of ranibizumab 0.5 mg in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012;ARTICLE IN PRESS.
61. Lucentis 10 mg/ml Injektionslösung Fachinformation, Stand der Information 07/2012, (2012).
62. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft [DOG], Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte. Empfehlung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands für die Durchführung von intravitrealen Injektionen (IVI). 2007 04/2007. Report No.
63. Boyer DS, Heier JS, Brown DM, Francom SF, Ianchulev T, Rubio RG. A Phase IIIb study to evaluate the safety of ranibizumab in subjects with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2009;116(9):1731-9. Epub 2009/08/04.

64. Rosenfeld PJ, Rich RM, Lalwani GA. Ranibizumab: Phase III clinical trial results. *Ophthalmol Clin North Am.* 2006;19(3):361-72. Epub 2006/08/29.
65. Holz FG, Amoaku W, Donate J, Guymer RH, Kellner U, Schlingemann RO, et al. Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN study. *Ophthalmology.* 2011;118(4):663-71. Epub 2011/04/05.
66. Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Dubovy SR, Michels S, Feuer WJ, et al. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2007;143(4):566-83. Epub 2007/03/28.
67. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, Dubovy SR, Michels S, Feuer W, et al. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. *Am J Ophthalmol.* 2009;148(1):43-58 e1. Epub 2009/04/21.
68. Schmidt-Erfurth U, Eldem B, Guymer R, Korobelnik JF, Schlingemann RO, Axer-Siegel R, et al. Efficacy and safety of monthly versus quarterly ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration: the EXCITE study. *Ophthalmology.* 2011;118(5):831-9. Epub 2010/12/16.
69. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, et al. Intravitreal Aflibercept (VEGF Trap-Eye) in Wet Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology.* 2012;119:2537-48. Epub 2012/10/23.
70. Mitchell P, Korobelnik J-F, Lanzetta P, Holz FG, Prunte C, Schmidt-Erfurth U, et al. Ranibizumab (Lucentis) in neovascular age-related macular degeneration: evidence from clinical trials. *British Journal of Ophthalmology.* 2010;94(1):2-13.
71. Kaiser PK, Boyer DS, Cruess AF, Slakter JS, Pilz S, Weisberger A. Verteporfin plus ranibizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: twelve-month results of the DENALI study. *Ophthalmology.* 2012;119(5):1001-10. Epub 2012/03/27.
72. Larsen M, Schmidt-Erfurth U, Lanzetta P, Wolf S, Simader C, Tokaji E, et al. Verteporfin plus ranibizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: twelve-month MONT BLANC study results. *Ophthalmology.* 2012;119(5):992-1000. Epub 2012/03/20.
73. ARVO Suner II. HARBOR Study: One-Year Results of Efficacy and Safety of 2.0 mg versus 0.5 mg Ranibizumab in Patients with Subfoveal Choroidal Neovascularization Secondary to Age-Related Macular Degeneration. ARVO (Association for Research in Vision and Ophthalmology); Tuesday, May 08, 2012, 3:45 PM - 4:00 PM 2012.
74. Roche. Nine months YTD 2011 sales - Committed to innovation and profitable growth. 2012; Available from: <http://www.roche.com/irp3q11e.pdf>.
75. The CATT Research Group. Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *New England Journal of Medicine.* 2011;364(20):1897-908.
76. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Wordsworth S, et al. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology.* 2012;119(7):1399-411. Epub 2012/05/15.
77. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET, Feinsod M, Guyer DR. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2004;351(27):2805-16. Epub 2006/12/14.

78. Singerman LJ, Masonson H, Patel M, Adamis AP, Buggage R, Cunningham E, et al. Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: third-year safety results of the VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularisation (VISION) trial. *Br J Ophthalmol.* 2008;92(12):1606-11. Epub 2008/07/14.
79. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group, D'Amico DJ, Masonson HN, Patel M, Adamis AP, Cunningham ET, Jr., et al. Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: two-year safety results of the two prospective, multicenter, controlled clinical trials. *Ophthalmology.* 2006;113(6):992-1001 e6. Epub 2006/05/02.
80. Pauleikhoff D, Scheider A, Wiedmann P, Gelissen F, Scholl HP, Roeder I, et al. Neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration in Deutschland. Beeinträchtigung der Lebensqualität und ihre finanziellen Auswirkungen. *Ophthalmologe.* 2009;106(3):242-51. Epub 2008/08/19. Neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration in Deutschland. Beeinträchtigung der Lebensqualität und ihre finanziellen Auswirkungen.
81. Wiedemann P. WAVE Lucentis in Wet AMD: Evaluation of Visual Acuity and Quality of Life. vfa; 2011 [28.11.2011]; Available from: <http://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/datenbanken-zu-arzneimitteln/nisdb/nis-details/120>.
82. Cohen SY, Dubois L, Tadayoni R, Fajnkuchen F, Nghiem-Buffet S, Delahaye-Mazza C, et al. Results of one-year's treatment with ranibizumab for exudative age-related macular degeneration in a clinical setting. *Am J Ophthalmol.* 2009;148(3):409-13. Epub 2009/05/30.
83. Dadgostar H, Ventura AA, Chung JY, Sharma S, Kaiser PK. Evaluation of injection frequency and visual acuity outcomes for ranibizumab monotherapy in exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2009;116(9):1740-7. Epub 2009/08/01.
84. World Health Organization [WHO]. WHO Report 2003: Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. 2003 [cited 2012 2012-09-05]; Available from: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/.
85. Holz FG, Heah TGH, Heldner S. Retrospective analysis of the real-world utilization of ranibizumab in wet AMD (AURA). 2012.
86. Muether PS, Hermann MM, Koch K, Fauser S. Delay between medical indication to anti-VEGF treatment in age-related macular degeneration can result in a loss of visual acuity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2011;249(5):633-7. Epub 2010/09/28.
87. Lim JH, Wickremasinghe JX, Xie J, Chauhan DS, Baird PN, Robman LD, et al. Delay to Treatment and Visual Outcomes in Patients Treated With Anti-Vascular Endothelial Growth Factor for Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2012;153(4):678-86.
88. ARVO Bandello F. Safety, Efficacy, And Treatment Patterns Of Ranibizumab Therapy For Neovascular Age-Related Macular Degeneration: The LUMINOUS Studies. The Association for Research in Vision and Ophthalmology; May 6–10, 2012, ; Fort Lauderdale, Florida, USA.2012.
89. Oubraham H, Cohen SY, Samimi S, Marotte D, Bouzaher I, Bonicel P, et al. Inject and extend dosing versus dosing as needed: a comparative retrospective study of ranibizumab in exudative age-related macular degeneration. *Retina.* 2011;31(1):26-30. Epub 2010/10/06.

90. RTI Health Solutions. The Value of Regular Treatment Schedules Versus Pro Re Nata in Chronic Diseases, Targeted Evidence Report: Final Version, 13 September 2012. 2012.
91. European Medicines Agency [EMA]. Summary of opinion (initial authorisation) - Eylea (aflibercept), vom 20.09.2012. 2012 [16.11.2012]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002392/WC500132884.pdf.
92. Fachinformation - Eylea® 40 mg/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche, Stand der Information 11/2012, (2012).
93. Heier JS. 96 Weeks Results from the VIEW 1 and VIEW 2 Studies: Intravitreal Aflibercept injection versus Ranibizumab for neovascular AMD shows sustained improvements in visual acuity. Presentation Abstract 2012.
94. Heimes BE. Systematische Evaluation der Befundungsqualität von digitalisierten Fundusfotografien im Rahmen einer Prospektivstudie bei Patienten mit altesabhängiger Makuladegeneration. Münster: Westfälische Wilhelms-Universität zu Münster; 2010.
95. Klein R, Klein BE, Tomany SC, Meuer SM, Huang GH. Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: The Beaver Dam eye study. *Ophthalmology*. 2002;109(10):1767-79. Epub 2002/10/03.
96. Lebowitz HM, Krueger DE, Maunders LR, Milton RC, Kini MM, Kahn HA, et al. The Framingham Eye Study monograph: An ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973-1975. *Surv Ophthalmol*. 1980;24(Suppl):335-610. Epub 1980/05/01.
97. Vingerling JR, Dielemans I, Hofman A, Grobbee DE, Hijmering M, Kramer CF, et al. The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam Study. *Ophthalmology*. 1995;102(2):205-10. Epub 1995/02/01.
98. Augood CA, Vingerling JR, de Jong PTVM, Chakravarthy U, Seland J, Soubrane G, et al. Prevalence of Age-Related Maculopathy in Older Europeans: The European Eye Study (EUREYE). *Arch Ophthalmol*. 2006;124(4):529-35.
99. Mitchell P, Smith W, Attebo K, Wang JJ. Prevalence of age-related maculopathy in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 1995;102(10):1450-60. Epub 1995/10/01.
100. Phillips CO, Higginbotham EJ. Multivitamin supplements, ageing, and loss of vision: seeing through the shadows. *Arch Intern Med*. 2009;169(13):1180-2. Epub 2009/07/15.
101. Tessellon Inc. Global Epidemiology of Age-Related Macular Degeneration. 2010.
102. Friedman DS, Katz J, Bressler NM, Rahmani B, Tielsch JM. Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration: the Baltimore Eye Survey. *Ophthalmology*. 1999;106(6):1049-55. Epub 1999/06/12.
103. Duan Y, Mo J, Klein R, Scott IU, Lin HM, Caulfield J, et al. Age-related macular degeneration is associated with incident myocardial infarction among elderly Americans. *Ophthalmology*. 2007;114(4):732-7. Epub 2006/12/26.
104. Klein R, Klein BE, Knudtson MD, Wong TY, Cotch MF, Liu K, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in 4 racial/ethnic groups in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Ophthalmology*. 2006;113(3):373-80.

105. Kawasaki R, Yasuda M, Song SJ, Chen SJ, Jonas JB, Wang JJ, et al. The prevalence of age-related macular degeneration in Asians: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2010;117(5):921-7. Epub 2010/01/30.
106. van Leeuwen R, Klaver CC, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT. The risk and natural course of age-related maculopathy: follow-up at 6 1/2 years in the Rotterdam study. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(4):519-26. Epub 2003/04/16.
107. Holz FG, Helb HM, Bindewald-Wittich A, Scholl HP. Moderne Arzneimitteltherapie der altersabhängigen Makuladegeneration. *Internist (Berl)*. 2006;47(2):192-8. Epub 2005/12/13. Moderne Arzneimitteltherapie der altersabhängigen Makuladegeneration.
108. Schrader W. Altersbedingte Makuladegeneration - Sozioökonomische Zeitbombe in der alternden Gesellschaft. *Der Ophthalmologe*. 2006;103(9):742-8.
109. Ziemssen F, Grisanti S, Bartz-Schmidt KU, Schulz M. AMD - Innovative Therapien für eine häufige Erblindungsursache. *Pharmazeutische Zeitung*. 2006(23):1395.
110. Joussen AM, Bornfeld N. Therapie der feuchten altersbedingten Makuladegeneration. *Dtsch Arztebl*. 2009;106(18):312-7.
111. Smith W, Assink J, Klein R, Mitchell P, Klaver CC, Klein BE, et al. Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents. *Ophthalmology*. 2001;108(4):697-704. Epub 2001/04/12.
112. Genesis-Datenbank. Tabellen-Code 12421-0002 (Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre), Stichtage 31.12.2012, Personen ab 55 Jahre. Available: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=D6E1A9066BF56DA37F42E2A12C2A7808.tomcat_GO_2_2?operation=abrufabelleAbrufen&selectionname=12421-0002&levelindex=1&levelid=1352732446211&index=2 [Accessed 12.11.2012] [database on the Internet]. 2012.
113. Genesis-Datenbank. Tabellen-Code 12421-0002 (Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre), Stichtag 31.12.2012, Personen ab 60 Jahre. Available: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=D6E1A9066BF56DA37F42E2A12C2A7808.tomcat_GO_2_2?operation=abrufabelleAbrufen&selectionname=12421-0002&levelindex=1&levelid=1352732446211&index=2 [Accessed 12.11.2012] [database on the Internet]. 2012.
114. Krumpaszky HG, Haas A, Klauß V, Selbmann HK. Neuerblindungen in Württemberg-Hohenzollern. *Der Ophthalmologe*. 1997;94(3):234-6.
115. Berufsverband der Augenärzte. Statistiken - AMD. 2011 [updated 20.07.2012; 28.11.2011]; Available from: <http://cms.augeninfo.de/nc/hauptmenu/presse/statistiken/statistik-altersabhaengigemakuladegeneration.html>.
116. Owen CG, Fletcher AE, Donoghue M, Rudnicka AR. How big is the burden of visual loss caused by age related macular degeneration in the United Kingdom? *Br J Ophthalmol*. 2003;87(3):312-7. Epub 2003/02/25.
117. Friedman DS, O'Colmain BJ, Munoz B, Tomany SC, McCarty C, de Jong PT, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(4):564-72. Epub 2004/04/14.
118. Macular Photocoagulation Study Group. Risk factors for choroidal neovascularization in the second eye of patients with juxtafoveal or subfoveal choroidal

- neovascularization secondary to age-related macular degeneration. Macular Photocoagulation Study Group. Arch Ophthalmol. 1997;115(6):741-7. Epub 1997/06/01.
119. Genesis-Datenbank. Tabellen-Code 12421-0002 (Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre), Stichtage 31.12.2013, 31.12.2014, 31.12.2015, 31.12.2016, 31.12.2017, Personen ab 55 Jahre. Available: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=D6E1A9066BF56DA37F42E2A12C2A7808.tomcat_GO_2_2?operation=abruftabelleAbrufen&selectionname=12421-0002&levelindex=1&levelid=1352732446211&index=2 [Accessed 12.11.2012] [database on the Internet]. 2012.
120. Genesis-Datenbank. Tabellen-Code 12421-0002 (Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre), Stichtage 31.12.2013, 31.12.2014, 31.12.2015, 31.12.2016, 31.12.2017, Personen ab 60 Jahre. Available: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=D6E1A9066BF56DA37F42E2A12C2A7808.tomcat_GO_2_2?operation=abruftabelleAbrufen&selectionname=12421-0002&levelindex=1&levelid=1352732446211&index=2 [Accessed 12.11.2012] [database on the Internet]. 2012.
121. Finger RP, Fimmers R, Holz FG, Scholl HP. Incidence of blindness and severe visual impairment in Germany: projections for 2030. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52(7):4381-9. Epub 2011/03/31.
122. Finger RP, Fimmers R, Holz FG, Scholl HP. Prevalence and causes of registered blindness in the largest federal state of Germany. Br J Ophthalmol. 2011;95(8):1061-7. Epub 2011/03/08.
123. Statistisches Bundesamt. Sozialeistungen 2011. Angaben zur Krankenversicherung (Ergebnisse des Mikrozensus). Wiesbaden: 2012.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Übergreifende Erläuterungen zum Abschnitt 3.3

Um die Lesbarkeit des Abschnitts zu erhöhen, sollen hier vorab sechs grundlegende Aspekte (a-f) übergreifend erläutert werden, die im Folgenden für verschiedene Teile des Abschnitts relevant sind und auf die dort nur noch verwiesen wird.

a) Reihenfolge der Arzneimittel

Die Unterschiede zwischen Aflibercept und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ranibizumab können am einfachsten anhand einer Darstellung der teilweise sehr komplexen Versorgungssituation für Ranibizumab und einer darauf folgenden Abgrenzung von Aflibercept verdeutlicht werden. Daher wird im Folgenden – auch in den Tabellen – stets erst mit der Beschreibung der zweckmäßigen Vergleichstherapie begonnen, gefolgt von der Beschreibung des hier zur Bewertung stehenden Arzneimittels Aflibercept.

b) Begriffsabgrenzung Behandlung und Injektion

Die Behandlung der neovaskulären AMD besteht nicht nur aus der Injektion des Wirkstoffs, sondern umfasst darüber hinaus auch Kontrolluntersuchungen sowie die in Zusammenhang mit der Injektion stehenden präoperativen Voruntersuchungen und postoperativen Nachuntersuchungen. Die reine Injektion der Medikamente stellt somit nur einen Teil der bei dieser Erkrankung notwendigen Behandlung dar.

Dieses im Vergleich zu anderen Erkrankungen weitergehende Verständnis von Behandlung deckt sich auch mit der Verwendung des Begriffs Krankenbehandlung im Sinne des Sozialgesetzbuchs V, in dem der Gesetzgeber bestimmt: „Versicherte haben einen Anspruch auf Krankenbehandlung, wenn sie notwendig ist, um eine Krankheit zu erkennen, zu heilen, ihre Verschlimmerung zu verhüten oder Krankheitsbeschwerden zu lindern“. (§27 Abs.1 S.1 SGB V) Kontrolluntersuchungen, Injektionen, präoperative Voruntersuchungen sowie postoperative Nachuntersuchungen sind in diesem Sinne genauso elementare Bestandteile der Behandlung wie die Medikamentenapplikation.

c) Begriffsabgrenzung Kontrolluntersuchung, präoperative Voruntersuchung und postoperative Nachuntersuchung

Die Notwendigkeit von Verlaufs-, präoperativen Vor- und postoperativen Nachuntersuchungen ergibt sich aus den Fach- und Gebrauchsinformationen für Aflibercept und Ranibizumab, allerdings sind diese hinsichtlich des notwendigen Umfangs nicht detailliert beschrieben und werden mit Blick auf die Leitlinien und die in Selektivverträgen geregelte Versorgung auch nicht einheitlich angewandt, weshalb sie hier vorab musterhaft erläutert werden sollen.

1. Kontrolluntersuchung

Im Rahmen der Arzneimitteltherapie bei der AMD sind bisher Kontrolluntersuchungen – Monitoring des Krankheitsverlaufes nach morphologischen oder funktionellen Gesichtspunkten – notwendiger Teil der Behandlung, um den Injektionsbedarf zu bestimmen. Für Ranibizumab wird der Bedarf zum Wiedereinsetzen der Injektionen nach dem erstmaligen Erreichen des Stabilitätskriteriums durch monatliche Kontrolluntersuchungen bestimmt, für Aflibercept ist im ersten Jahr auf Grund des fixen Dosierschemas keine Injektionsbedarfsbestimmung notwendig.

2. Präoperative Voruntersuchung

Unabhängig von der Bestimmung des Injektionsbedarfs erfordert die Fach- und Gebrauchsinformation vor einer Injektion immer eine präoperative Voruntersuchung, um zu bestimmen, ob eine Kontraindikation zu der Injektion vorliegt. Eine Kontraindikation besteht z. B. bei einer Verminderung der bestmöglich korrigierten Sehschärfe (best corrected visual acuity BCVA) von ≥ 30 Buchstaben im Vergleich zur zuletzt gemessenen Sehstärke, bei einem intraokularen Druck ≥ 30 mmHg oder bei einer subretinalen Blutung, bei der das Zentrum der Fovea betroffen ist oder die Größe der Blutung ≥ 50 % der gesamten betroffenen Läsion beträgt (1). Neben der Prüfung von Kontraindikationen kann jede Voruntersuchung, abhängig vom Ermessen des behandelnden Arztes, auch ergänzende funktionelle und morphologische Untersuchungen im Umfang der üblichen Verlaufsuntersuchung beinhalten.

Aus diesem Grund wird im Folgenden unterschieden zwischen einer Kontrolluntersuchung, mit welcher der Injektionsbedarf bestimmt wird, und einer pflichtgemäßen, präoperativen Voruntersuchung, bei der festgestellt wird, dass keine Gründe vorliegen, die das Aussetzen der Injektion notwendig machen.

Für Aflibercept entfällt, wie bereits oben beschrieben, im ersten Jahr die Injektionsbedarfsermittlung auf Grund des fixen Dosierschemas. Die Untersuchung des Krankheitsverlaufes in Form einer Untersuchung des Augenhintergrundes und/oder einer Visusbestimmung fällt zusammen mit der präoperativen Voruntersuchung, so dass im Folgenden hierfür von einer kombinierten Vor-/Verlaufsuntersuchung gesprochen wird.

3. Postoperative Nachuntersuchung

Nachuntersuchungen werden in Fach- und Gebrauchsinformationen sowie in Selektivverträgen mit Leistungserbringern aufgeführt. Im Leistungskatalog der GKV fehlen die intravitreale Injektion und damit auch die Nachuntersuchung.

Entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformationen umfasst die Nachuntersuchung zum einen die Untersuchung im direkten Anschluss an die Injektion, zum anderen die durchgehende Bereitschaft zu unverzüglich weiteren Untersuchungen in den darauf folgenden Tagen. Für die Behandlung mit Ranibizumab wird wegen möglichen vorübergehenden und anhaltenden Zunahmen des intraokularen Druckes (IOD) bis zu 60 Minuten nach der Injektion die Notwendigkeit von Nachbeobachtungen beschrieben. Des Weiteren sollte der Patient laut Fachinformation im Anschluss an die Injektion eine Woche lang überwacht werden, um im Falle einer Infektion eine frühzeitige Behandlung zu ermöglichen (2).

Die Anforderungen an Aflibercept sind denen zu Ranibizumab ähnlich: „Unmittelbar nach der intravitrealen Injektion sollten die Patienten auf einen Anstieg des Augeninnendrucks kontrolliert werden. Eine angemessene Überwachung kann in einer Überprüfung der Perfusion des Sehnervenkopfes oder einer Tonometrie bestehen. [...] Nach der intravitrealen Injektion sollten Patienten instruiert werden, unverzüglich alle Symptome zu melden, die auf eine Endophthalmitis hinweisen (z. B. Augenschmerzen, Augenrötung, Photophobie, verschwommene Sehen).“ (3)

Auch im Rahmen von Selektivverträgen über die Vergütung der intravitrealen Injektionen wird die Nachuntersuchung dezidiert aufgeführt; in der Vertragsübersicht der KV Westfalen-Lippe ist z. B. definiert, dass die erste postoperative Untersuchung zwischen dem 2. und 4. Tag (Infektionsrisiko) in Form einer aktuellen „Anamnese, Visus, Tension, Vorderabschnitt, Fundus bei enger Pupille Glaskörper, Aufklärung des Patienten über weitere Therapie, Verhalten und Komplikationsmöglichkeiten“ (4) durchzuführen ist oder dass die Nachsorge „an mindestens zwei Terminen (möglichst am 2. Tag sowie am 5.-7. Tag nach der Injektion)“ (4) erfolgt.

Zusammenfassend wird für beide Therapiealternativen davon ausgegangen, dass neben der Nachbeobachtung direkt im Anschluss an jede Injektion ein weiterer Nachuntersuchungstermin an einem anderen Tag stattfindet. Die Betrachtung, dass es nur zu einem einzigen Nachuntersuchungstermin kommt, ist hinsichtlich der vergleichenden Kostenschätzung konservativ, da eine Betrachtung von zwei Nachuntersuchungsterminen bei der höheren Zahl von Injektionen von Ranibizumab (wie im nächsten Abschnitt erläutert wird) zu überproportional höheren Kosten führen würde.

d) *Behandlungsfrequenz*

Da sich die zugelassenen Behandlungsschemata zwischen Ranibizumab und Aflibercept im ersten Jahr systematisch unterscheiden, sollen beide hier vorab kurz erläutert und quantifiziert werden.

Grundsätzlich gibt es sowohl für Ranibizumab als auch Aflibercept bzgl. der zu betrachtenden Injektionsintervalle im Rahmen der Behandlung einen systematischen Unterschied zwischen den Daten aus den Studien und den zugelassenen Dosierungsschemata. Während in den Studien die Injektionen auf Basis eines Vier- (Ranibizumab) bzw. Acht-Wochen-Schemas (Aflibercept) verabreicht wurden, ist die Basis der Injektionsfrequenz in den Zulassungstexten ein bzw. zwei Monate. Dadurch ergeben sich bei Berechnung der Anzahl der Injektionen je nach Verfahren entsprechend Unterschiede in der Nachkommastelle. Hier wird im Folgenden auf Grundlage der in den Fach- und Gebrauchsinformationen geregelten monatlichen bzw. zweimonatlichen Injektionen gerechnet.

1. Ranibizumab

Das derzeit zugelassene Behandlungsschema mit Ranibizumab sieht eine initiale Aufsättigungsphase von mindestens drei monatlichen Injektionen bis zum Erreichen des Stabilitätskriteriums sowie monatliche Kontrolluntersuchungen vor. Die monatlichen Injektionen werden ausgesetzt, wenn der Visus unter Behandlung mit Ranibizumab bei drei aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil bleibt. Die Fach- und Gebrauchsinformation beschreibt das seit September 2011 in Deutschland gültige Dosierungsschema:

Dosierung - Behandlung der neovaskulären AMD: „Die empfohlene Dosis für Lucentis beträgt 0,5mg, verabreicht monatlich als intravitreale Einzelinjektion. Dies entspricht einem Injektionsvolumen von 0,05ml. Die Behandlung erfolgt monatlich und wird solange fortgesetzt, bis der maximale Visus erreicht ist. Dieser gilt als erreicht, wenn der Visus des Patienten unter Behandlung mit Ranibizumab bei drei aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil bleibt. Anschließend sollte der Visus des Patienten monatlich kontrolliert werden. Die Behandlung wird wieder aufgenommen, wenn bei der Kontrolle ein Verlust der Sehschärfe infolge einer neovaskulären AMD festgestellt wird. Monatliche Injektionen sollten verabreicht werden, bis der Visus erneut bei drei aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil bleibt (dies setzt mindestens 2 Injektionen voraus). Das Zeitintervall zwischen zwei Injektionen sollte 1 Monat nicht unterschreiten.“ (2)

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie ergeben sich daraus zwischen 3 und 12 Injektionen im hier betrachteten ersten Behandlungsjahr. Die Untergrenze von 3 Injektionen ergibt sich durch die Notwendigkeit, zu Beginn dreimal den Effekt einer Injektion kontrolliert haben zu müssen, um entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformation dann zu entscheiden, ob die Injektionen ausgesetzt oder fortgeführt werden. Die Obergrenze ergibt sich durch die Begrenzung der Intervalle auf maximal monatliche Injektionen. Wenn die Injektionstherapie auf Basis einer sich aus einem stabilen Visus ergebenden Visusverschlechterung wieder aufgenommen werden muss, folgen immer mindestens 2 Injektionen.

Um im Rahmen der bedarfsorientierten Behandlung die durchschnittliche Anzahl der Injektionen im ersten Jahr für Ranibizumab zu ermitteln, muss auf die den derzeitigen Fach- und Gebrauchsinformationen zu Grunde liegende Berechnung der EMA zurückgegriffen werden (5). Im *CHMP variation assessment report* vom 21. Juli 2011 begründet die EMA die Rationale für eine Änderung des Labels und modelliert auf Basis von Studienergebnissen eine durchschnittliche jährliche Injektionsfrequenz von 8,4 für die heute in Deutschland gültige Zulassung: „The model further predicts that the average AMD patient who is treated according to the proposed new posology will receive 8.4 injections during the first treatment year, compared with a mean of 6.4 injections predicted for the current regimen.“ (5)

2. Aflibercept

Der Zulassungstext für Aflibercept sieht im ersten Jahr sieben Behandlungen (Monate 1, 2, 3, 5, 7, 9 und 11) vor, und im zweiten Jahr maximal sechs:

„Die Behandlung mit Eylea wird mit drei Injektionen im monatlichen Abstand initiiert, gefolgt von einer Injektion alle 2 Monate. Eine Kontrolle zwischen den Injektionen ist nicht notwendig. Nach den ersten 12 Monaten der Behandlung mit Eylea kann das Behandlungsintervall basierend auf dem funktionellen und morphologischen Verlauf verlängert werden. In diesem Fall sollte das Kontrollintervall durch den behandelnden Arzt festgesetzt werden, dieses kann häufiger sein als das Injektionsintervall.“ (6)

Nach den ersten zwölf Monaten können damit die Intervalle zwischen den Injektionen abhängig vom funktionellen und morphologischen Verlauf verlängert werden. Im Gegensatz zu dem ersten Behandlungsjahr schließt die Zulassung ab dem zweiten Jahr zusätzliche Kontrolluntersuchungen zur Verlaufsbeobachtung und Injektionsbedarfsbestimmung nicht aus. Diese Kontrollen können häufiger sein als die Zahl der Injektionen pro Jahr. Die Fach- und Gebrauchsinformation macht hier keine konkreten weiteren Angaben. Das Kontrollintervall wird durch den behandelnden Arzt festgelegt.

e) Zeitraum

Grundlage für die Jahrestherapiekostenberechnung beider Produkte in den folgenden Abschnitten bildet das erste Behandlungsjahr. Die Faktenlage nach dem ersten Behandlungsjahr ist nicht eindeutig.

- Zu Ranibizumab sind diverse Studienergebnisse zum Injektionsbedarf mit sehr unterschiedlichen Angaben für das zweite Jahr veröffentlicht (s. Abschnitt 3.2.4.1).
- Die EMA berechnet für Ranibizumab die Injektionsfrequenz von 8,4 Injektionen ausschließlich für das erste Behandlungsjahr (5).
- Die EMA äußert sich weder für Ranibizumab noch für Aflibercept konkret über die durchschnittlich erwartete Injektionsfrequenz im Zeitraum jenseits des ersten Jahres.

Da das Behandlungsintervall bei Aflibercept ab dem zweiten Jahr auf länger als 2-monatliche Intervalle ausgedehnt werden kann und eine initiale Aufsättigung mit 3 Injektionen im monatlichen Abstand nur im ersten Jahr erforderlich sind, würden die Behandlungskosten im Vergleich zum ersten Jahr geringer ausfallen. Im Rahmen der hier durchgeführten konservativen Berechnung wird dieses Potential nicht berücksichtigt und es werden lediglich Jahrestherapiekosten für das erste Jahr berechnet.

f) Zielpopulation

Vor dem beschriebenen Hintergrund wird zur Berechnung der entstehenden Kosten statt der sonst üblichen Anzahl prävalenter GKV-Patienten die Anzahl im Jahr 2013 inzidenter GKV-Patienten verwendet (Tabelle 3-16). Die Unterscheidung nach inzidenten Patienten und inzidenten Augen wird hierbei vernachlässigt, da es sich lediglich um den Faktor 1,08 handelt.

g) Fehlende EBM-Ziffer für die intravitreale Injektion

Die Versorgung mit VGEF-Hemmern hat die Besonderheit, dass für die notwendige intravitreale Injektion der Arzneimittel keine Gebührenziffer im EBM existiert. Aus Sicht des Bundesversicherungsamtes handelt es sich hierbei um ein „Systemversagen“ (7). In der Folge geschieht die Versorgung überwiegend im Rahmen von Selektivverträgen zwischen Ärzteguppen/-verbänden und Kostenträgern (oder im Rahmen einer Kostenerstattung nach § 13 SGB V). Diese haben den Zweck, die Abrechnung der Leistung „intravitreale operative Medikamentenapplikation“ bis zur eventuellen Schaffung einer EBM-Ziffer zu erleichtern und tragen teilweise den Titel „Übergangsvereinbarung“.

In einer älteren Untersuchung zur intravitrealen operativen Medikamentenapplikation in Deutschland werden von Ziemssen et al. zehn Verträge beschrieben (8). Von der KV Sachsen sind sechs aktuelle Verträge verfügbar und ausgewertet worden (9), von der AOK Baden-Württemberg einer (10). Die KV Westfalen-Lippe stellt in ihrer Kurzübersicht der Vereinbarungen zur Vergütung der intravitrealen Injektionen fünf Verträge dar (4). Die Verträge sind letztlich vertraulich und es besteht bisher keine Verpflichtung zur Veröffentlichung. Eine systematische Auswertung auf Grundlage der bestehenden Versorgungsvereinbarungen wird daher erschwert.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-37 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 und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen (z. B. Zyklen, Episoden) pro Patient pro Jahr an (bei kontinuierlicher Behandlung ist in der Spalte „Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr“ „kontinuierlich“ anzugeben). Geben Sie jeweils auch die Behandlungsdauer in Tagen an (bei kontinuierlicher Behandlung: 365 Tage bei täglicher Behandlung, 182 bei zweitäglicher Behandlung etc.; sonst Angabe als Mittelwert und Spannweite) an. Fügen Sie für jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-37: 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 ^a	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)
Ranibizumab (Lucentis®)	neovaskuläre AMD	kontinuierlich	12 Behandlungen, davon 8,4 mit Injektionen	1 – 3
Aflibercept (Eylea®)	neovaskuläre AMD	kontinuierlich	7 Behandlungen mit 7 Injektionen	2

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-37 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Bezeichnung der Therapien und der Population bzw. Patientengruppe

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Ranibizumab und die zu bewertende Therapie Aflibercept wird hier als nicht weiter differenzierte Patientengruppe die der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration betrachtet.

Behandlungsmodus

Die Behandlung mit Ranibizumab und Aflibercept erfolgt kontinuierlich. Die Proliferation von irregulären Blutgefäßen aus der Aderhaut unter der Netzhaut erfordert eine dauerhafte Behandlung mit gerichteten Hemmstoffen (Antikörpern) gegen den humanen vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF). Bei Ranibizumab erfordert diese Behandlung kontinuierliche monatliche Kontroll-/Verlaufsuntersuchungen sowie Injektionen, deren Frequenz sich an den Ergebnissen der Kontroll-/Verlaufsuntersuchungen orientiert. Bei der Behandlung mit Aflibercept kann ohne bedarfsermittelnde monatliche Kontrolluntersuchungen kontinuierlich injiziert werden. Nach dem ersten Jahr können bei Verlängerung des Injektionsintervalls durch den behandelnden Arzt Kontrolluntersuchungen auch außerhalb des Injektionsintervalls festgesetzt werden.

Die kontinuierliche Behandlung (11) soll erst beendet bzw. abgebrochen werden, wenn die folgenden klinischen Kriterien vorliegen:

- a) Wenn auf Grund fibrotischer oder atrophischer Prozesse bei stabilisiertem OCT-Befund durch eine weitere Therapie kein relevanter positiver Einfluss auf die Funktion mehr zu erwarten ist.
- b) Der behandelnde Arzt schätzt die morphologische Situation derart ein, dass ein weiterer positiver Behandlungsverlauf nicht zu erwarten ist (z. B. fibröse Umwandlung der CNV oder RPE-Atrophie).
- c) Verlust des Sehvermögens auf $<0,05$ (Dezimalvisus) ohne eindeutige Möglichkeit einer Verbesserung (Ausnahme: z. B. frische subretinale Blutung, die den Visusverlust erklärt).

Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr

Behandlung mit Ranibizumab

Für Ranibizumab sind 12 Behandlungen notwendig, davon nach EMA-Berechnungen 8,4 Injektionsbehandlungen mit präoperativer Vor- inkl. ggfs. Verlaufsuntersuchung, Injektion und postoperativer Nachuntersuchung.

Behandlung mit Aflibercept

Für Aflibercept fallen im hier zu betrachtenden Zeitraum 7 Behandlungen an, alle bestehend aus präoperativer Vor-/Verlaufsuntersuchung, Injektion und postoperativer Nachuntersuchung.

Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)

Die Behandlung mit Ranibizumab bzw. Aflibercept umfasst wie eingangs beschrieben neben der Injektion des Wirkstoffs auch Kontroll-, Vor-/Verlaufs- und Nachuntersuchungen. Abhängig von der Versorgungssituation im Sinne der Organisation der ärztlichen Termine und dem Behandlungsschema liegt die Behandlungsdauer je Behandlung zwischen einem bis drei Tagen bei Ranibizumab bzw. bei einheitlich zwei Tagen bei Aflibercept, wie folgend erläutert wird.

Behandlung mit Ranibizumab

Die Behandlung mit Ranibizumab besteht entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformation und den ihnen zu Grunde liegenden EMA-Berechnungen aus einer Kontroll-/Verlaufsuntersuchung monatlich und bei durchschnittlich 8,4 von 12 Behandlungen im ersten Jahr zusätzlich aus einer Injektion, der präoperativen Voruntersuchung sowie mindestens einer an einem weiteren Tag folgenden Nachuntersuchung. Für die Behandlung mit Ranibizumab sind nach Ansicht von BAYER folgende Konstellationen in Bezug auf die Behandlungsdauer realistisch:

- **Konstellation 1**

Termin zur Kontrolluntersuchung, bei der die Notwendigkeit einer Injektion überprüft wird und kein Bedarf für eine Injektion festgestellt wird:
Behandlungsdauer = 1 Tag

- **Konstellation 2**

Injektionstermin ist festgelegt, d. h. es findet keine vorherige Kontrolluntersuchung statt (dies trifft auf jeweils die zweite und folgenden Injektionen während der Phasen bis zum Erreichen des jeweiligen Stabilitätskriteriums zu) und die Injektion wird durchgeführt, darauf folgend eine Nachuntersuchung an einem weiteren Tag:
Behandlungsdauer = 2 Tage

- **Konstellation 3**

Termin zur Kontrolluntersuchung, bei der die Notwendigkeit einer Injektion überprüft wird und ein Bedarf für eine Injektion festgestellt wird, Terminierung der Injektion mit präoperativer Voruntersuchung an einem anderen Tag, Nachuntersuchung an einem weiteren Tag:
Behandlungsdauer = 3 Tage

Behandlung mit Aflibercept

Entspricht **Konstellation 2** der Behandlung mit Ranibizumab. Die Behandlungsdauer je Behandlung beträgt immer zwei Tage: Ein Tag für die Injektion inklusive präoperativer Vor-/Verlaufsuntersuchung und ein weiterer Tag für die oben beschriebene postoperative Nachuntersuchung. Eine zusätzliche Kontrolluntersuchung zur Bestimmung der Injektionsnotwendigkeit entfällt, da die Injektionsabstände gemäß Zulassung vorgegeben sind.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-38 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 3-37). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-38: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Ranibizumab (Lucentis®)	neovaskuläre AMD	Mind. 20,4 Tage (3,6 * 1 Tag + 8,4 * 2 Tage)
Aflibercept (Eylea®)	neovaskuläre AMD	14 Tage (7 * 2 Tage)

Behandlung mit Ranibizumab

Pro Patient ergeben sich pro Jahr mindestens 20,4 Behandlungstage. Die Berechnung dazu erfolgt auf Basis der folgenden Annahme: Die EMA hat anhand eines mathematischen Modells ermittelt, dass Ranibizumab durchschnittlich 8,4 Mal pro Jahr injiziert wird. Alleinige Kontrolluntersuchungen ohne nachfolgende Injektion finden folglich in 3,6 Monaten (= 12 Monate – 8,4 Monate) pro Jahr statt.

- In durchschnittlich 3,6 Monaten pro Jahr findet gemäß den EMA-Berechnungen eine Kontrolluntersuchung ohne nachfolgende Injektion statt. Das bedeutet, dass in 3,6 Monaten pro Jahr nur ein Behandlungstag je Behandlung erforderlich ist (siehe Konstellation 1)

$$\rightarrow 3,6 \times 1 \text{ Tag} = 3,6 \text{ Tage}$$

- In durchschnittlich 8,4 Monaten pro Jahr erfolgt gemäß den EMA-Berechnungen zusätzlich zur Kontrolluntersuchung auch eine Injektion, die gemäß Fach- und Gebrauchsinformation wiederum jeweils eine präoperative Vor- und eine Nachuntersuchung erfordert. Das bedeutet, dass es in 8,4 Monaten pro Jahr zu 2 oder 3 Behandlungstagen je Behandlung kommt (siehe Konstellation 2 und 3). Da nicht genau beziffert werden kann, wie häufig es zu 2 bzw. zu 3 Behandlungstagen je Behandlung kommt, wird in der Berechnung konservativ von jeweils nur 2 Tagen ausgegangen.

$$\rightarrow 8,4 \times 2 \text{ Tage} = 16,8 \text{ Tage}$$

Bei konservativer Betrachtung ergibt sich aus den obigen Berechnungen ein Minimum von 20,4 Behandlungstagen (= 3,6 Tage + 16,8 Tage) pro Jahr. Die maximale Anzahl von möglichen Behandlungstagen wäre 23,4 Tage (= 5,4 x 2 Tage + 3 x 3 Tage + 3,6 x 1 Tag).

Behandlung mit Aflibercept

Bei der Behandlung mit Aflibercept ergeben sich pro Patient pro Jahr einheitlich 14 Behandlungstage aus 7 Behandlungen mit je 2 Tagen.

Tabelle 3-39: Übersicht zur Mechanik der Entstehung von Behandlungstagen: Gegenüberstellung Aflibercept und Ranibizumab (maximale Anzahl Behandlungstage)

Monat	Anzahl Behandlungstage Aflibercept/Patient/Jahr		Maximale Anzahl Behandlungstage Ranibizumab/Patient/Jahr		
	Injektion	Tage	Visusergebnis ^a	Injektion	Tage
Monat 1	Injektion	2	Ausgangsbasis Visus	Injektion	2
Monat 2	Injektion	2	Stabil	Injektion	2
Monat 3	Injektion	2	Stabil	Injektion	2
Monat 4			Stabil		1
Monat 5	Injektion	2	Instabil	Injektion	3
Monat 6			Stabil	Injektion	2
Monat 7	Injektion	2	Stabil		1
Monat 8			Instabil	Injektion	3
Monat 9	Injektion	2	Stabil	Injektion	2
Monat 10			Stabil		1
Monat 11	Injektion	2	Instabil	Injektion	3
Monat 12			Stabil	Injektion	2
Behandlungstage		14			24

^a „Stabil“ bzw. „Instabil“ bezogen auf die Definition des Stabilitätskriteriums in der Ranibizumab-Fachinformation

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-40 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie als DDD (Defined Daily Dose) an. 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 3-40: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Ranibizumab (Lucentis®)	13 DDD
Aflibercept (Eylea®)	6,5 DDD

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-40 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 pro Patient

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient wird im Folgenden in DDD für Ranibizumab und Aflibercept dargestellt. Das WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology hat im Rahmen der ophthalmologischen Präparate DDDs nur für Präparate zur Behandlung des Glaukoms festgelegt (12).

Für Ranibizumab liegen vom WIdO deutsche amtliche DDD vor.

Für Aflibercept wurden weder von der WHO noch vom WIdO DDDs festgelegt. Daher werden die DDD für Aflibercept hier entsprechend dem im Folgenden dargestellten, von der Arbeitsgruppe ATC/DDD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen bei der Berechnung der DDDs für Ranibizumab angewandten Verfahren berechnet.

DDD für Ranibizumab

Das WIdO (13, 14) gibt die DDD für Ranibizumab mit 0,036 DE P an. „Die DDD für Ranibizumab-haltige Zubereitungen von 0,036 Dosisseinheiten basiert auf einem Applikationsintervall von 4 Wochen und einer Applikationsform pro Anwendung“ (WIdO, 2008: 114), d. h. $1/28 = 0,036$ pro Tag.

Den von der NOVARTIS vorgebrachten Änderungsvorschlägen wurde mit Verweis auf die Methodik der DDD nicht entsprochen (14):

- 2007 hatte NOVARTIS den Vorschlag eingereicht, keine DDD festzusetzen, da auf „Grund der interindividuell sehr stark schwankenden Anzahl notwendiger Re-Injektionen pro Jahr“ die Festsetzung einer DDD nicht möglich sei. Wenn, dann seien auf Basis aktueller Studienergebnisse pro Jahr lediglich 5 bis 6 Injektionen erforderlich (13).
- 2008 wurde von NOVARTIS mit Hinweis auf Studienergebnisse mit durchschnittlich 5,5 jährlichen Injektionen erneut der Antrag gestellt, die DDD auf 0,016 abzusenken (14), was 5,8 Injektionen pro Jahr entspräche und weiterhin unter den von NOVARTIS zitierten Berechnungen der EMA mit einer Zahl von 8,1 durchschnittlichen Injektionen im damaligen Dosierungsschema lag. Das WiDO stellte 2008 fest: „Nach Prüfung der eingegangenen Unterlagen und Abgleich mit den vorangegangenen Beschlüssen der Arbeitsgruppe ergaben sich keine inhaltlichen Änderungen. Die DDD entspricht den Dosierungsempfehlungen der Fachinformationen der auf dem Markt befindlichen Arzneimittel.“ (14)

Pro Jahr ergibt sich für Ranibizumab damit nach den amtlichen DDD pro Patient ein Verbrauch von 13 DDD (= 365 Tage x 0,036 DE P), entsprechend 13 Injektionen.

DDD für Aflibercept

Eine Berechnung der DDD analog zu der von der Arbeitsgruppe ATC/DDD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen für Ranibizumab durchgeführten Rechnung ergibt für Aflibercept 0,018 DE P. Grundlage für diese Zahl ist eine Injektion alle 8 Wochen, d. h. 1/56.

Initiale Aufsättigungsphasen werden im Rahmen der Ermittlung der DDD nicht betrachtet. Wenn die WHO keine DDD vorgibt, wird, wie für Ranibizumab beschrieben, „auf das Anwendungsgebiet und die mittlere tägliche Erhaltungsdosis der Fachinformationen zurückgegriffen“ (14). Der Durchschnittsverbrauch pro Jahr ist für Aflibercept folglich 6,5 DDD (= 365 Tage x 0,018 DE P), entsprechend 6,5 Injektionen.

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

Geben Sie in Tabelle 3-41 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. 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 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 3-41: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (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
Ranibizumab (Lucentis®)	Lucentis 10mg/ml Injektionslösung Dfl 1.262,77 € Brutto AVP	1.102,28 €
Aflibercept (Eylea®)	Eylea 40mg/ml Injektionslösung Dfl 1.136,03 € Brutto AVP	1.080,58 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-41 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Kosten für Ranibizumab

Für Ranibizumab gibt es nur eine verfügbare Darreichungsform, die Durchstechflasche Lucentis® mit 10mg/ml Injektionslösung mit einem Brutto Apothekenverkaufspreis von 1.262,77 € pro Injektion.

Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte entstehen der GKV zum Zeitpunkt der Dossierbewertung für die Behandlung mit Ranibizumab (Lucentis®) Medikamentenkosten von 1.102,28 € pro Injektion.

Kosten für Aflibercept

Für Aflibercept ist derzeit ebenfalls nur eine Darreichungsform verfügbar, die Durchstechflasche Eylea® mit 40mg/ml Injektionslösung. Entsprechend der Meldung an die IFA GmbH vom 4. Dezember 2012 beträgt der Apothekenabgabepreis 1.136,03 € pro Injektion.

Nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte entstehen der GKV zum Zeitpunkt der Dossierbewertung für die Behandlung mit Aflibercept (Eylea®) Medikamentenkosten in Höhe von 1.080,58 € pro Injektion.

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 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 3-42 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist, und zwar sowohl bezogen auf eine Episode, einen Zyklus etc. als auch bezogen auf ein Jahr. 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.

Tabelle 3-42: 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
Ranibizumab (Lucentis®)	neovaskuläre AMD	Kontrolluntersuchung	1 je Behandlung	mind. 3 pro Jahr
		Präoperative Vor-/ ggf. Verlaufsuntersuchung	0,7 je Behandlung	8,4 pro Jahr
		Injektion	0,7 je Behandlung	8,4 pro Jahr
		Postoperative Nachuntersuchung	0,7 je Behandlung	8,4 pro Jahr
Aflibercept (Eylea®)	neovaskuläre AMD	Präoperative Vor-/ ggf. Verlaufsuntersuchung	1 je Behandlung	7 pro Jahr
		Injektion	1 je Behandlung	7 pro Jahr
		Postoperative Nachuntersuchung	1 je Behandlung	7 pro Jahr

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-42 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung von Ranibizumab

Für die Anwendung von Ranibizumab ist entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformation die monatliche Kontrolluntersuchungen erforderlich, d. h. pro Patient und Jahr sind im Rahmen der 12 Behandlungen entsprechend 12 Krankheitsverlaufsuntersuchungen (Kontrolluntersuchung und/oder präoperative Vor-/ ggf. Verlaufsuntersuchung) notwendig.

Ranibizumab muss intravitreal injiziert werden. Wenngleich, wie in der einleitenden Erklärung im Detail beschrieben, für diese Injektion derzeit keine Abrechnungsziffer vorliegt, so ist es doch eine GKV-Leistung, die von der GKV zumeist über Selektivverträge erstattet wird, die aber einschlägigen Urteilen zu Folge (z. B. (15)) auch auf Antrag direkt erstattet werden muss.

Entsprechend der oben beschriebenen Berechnung der EMA wird im ersten Jahr durchschnittlich an 8,4 der 12 Behandlungsterminen Ranibizumab injiziert. Auf die Anzahl der Behandlungen bezogen bedeutet dies, dass in 70% der Behandlungen auch eine Injektion erfolgt. Die Notwendigkeit einer präoperativen Voruntersuchung sowie einer Nachuntersuchung ergibt sich zu den Behandlungen, an denen auch eine Injektion durchgeführt wird.

Wichtig ist, neben den in der Tabelle 3-42 entsprechend der engen Definition beschriebenen GKV-Leistungen an dieser Stelle festzuhalten, dass die Versorgung mit Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration entsprechend der Leitlinien (11) und in Folge der intravitrealen Injektionen noch deutlich mehr Leistungen verursacht, als direkt aus der Fach- und Gebrauchsinformation hervorgeht.

Entsprechend der Empfehlungen der Fachgesellschaften und über die Angaben in der Fachinformation hinausgehend wird häufig die Spectral domain Optische Kohärenztomografie (SD-OCT) im Rahmen der Kontrolluntersuchung zur Bestimmung des Bedarfs an erneuten Injektionen verwendet. Die Empfehlungen verweisen darauf, dass das alleinige Visuskriterium der aktuellen Ranibizumab-Fachinformation auf die Interpretation der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) zurückgeht und in empirischen Studien bisher nicht belegt wurde. „Im Gegenteil signalisieren die vorliegenden Studien schlechtere funktionelle Resultate innerhalb von 12 Monaten, wenn nur der Visusverlauf als Kriterium für die Wiederbehandlung herangezogen wird.“ (11). Für den Beitritt zu Selektivverträgen (z. B. (10)) sind Geräte zur Fluoreszenzangiographie und SD-OCT teilweise apparativtechnische Voraussetzungen.

Problematisch ist im Rahmen der Sicherstellung einer einheitlichen und dem Stand der Medizin entsprechenden Versorgung, dass die empfohlene SD-OCT derzeit außerhalb der zitierten Selektivverträge als individuelle Gesundheitsleistung (IGeL) abgerechnet und von der gesetzlichen Krankenversicherung regelhaft nicht erstattet wird.

Unabhängig von der Erstattung von ärztlichen Leistungen und Medikamenten soll hier schließlich noch insbesondere die Endophthalmitis als die schwierigste Komplikation jeder intravitrealen Injektion erläutert werden. Eine Endophthalmitis stellt für den Patienten ein Ereignis dar, welches erheblichen Einfluss auf seine Lebensqualität hat, nicht zuletzt aufgrund der Gefahr einer nachfolgenden Erblindung (siehe Abschnitt 4.3.2.3).

Die Behandlung einer Endophthalmitis ist von der Gesetzlichen Krankenversicherung im Rahmen der EBM-Regelversorgung zu übernehmen. Über diese Kosten hinaus sind auch die Kosten einer durch Endophthalmitis verursachten Blindheit für die GKV relevant. Durch die unterschiedlichen Dosierungsschemata ergeben sich für Aflibercept Vorteile beim kumulierten Risiko einer auf die Injektion zurückgehenden Endophthalmitis, die bei der abschließenden Bewertung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ranibizumab berücksichtigt werden sollten. Formal ließe sich argumentieren, dass auch die Kosten der Endophthalmitis zu berücksichtigen sind, weil sie auch beim bestimmungsgemäßen Gebrauch der intravitrealen Verabreichung von VEGF-Hemmern entstehen und in den Fach- und Gebrauchsinformationen genannt werden. Da Endophthalmitis und von ihr verursachte Blindheit aber im engeren Sinne keine „zusätzlich notwendige GKV-Leistung“ sind, werden sie – ebenfalls in einer die Zusatzkosten von Ranibizumab unterschätzenden Weise – nicht zur Berechnung der Jahrestherapiekosten herangezogen.

Es soll hier noch vermerkt werden, dass die Endophthalmitis nur eine von vielen möglichen injektionsbedingten Nebenwirkungen ist, die jede einzelne intravitreale Injektion mit sich trägt, und deren Häufigkeit bzw. Risiko mit der Reduzierung der notwendigen Zahl von Injektionen linear abnimmt.

Auch die Behandlungsempfehlungen der Fachgesellschaften (11) führen aus, dass zur Risiko-Minimierung eine geringere Anzahl von Injektionen für die Patienten anzustreben sei. Entsprechend ergibt sich für das Behandlungsschema mit Aflibercept mit 7 Injektionen gegenüber den von der EMA berechneten 8,4 Injektionen mit Ranibizumab eine Reduktion der Risiken für Endophthalmitiden und andere injektionsbedingte Nebenwirkungen um 17%.

In ihrer gesundheitsökonomischen Bewertung der Endophthalmitis beschreiben Krummenauer et al, „dass bei Auftreten einer Endophthalmitis im Schnitt eine Hospitalisierung der Patienten von im Mittel 14 Tagen notwendig wird“ (16). Der aktuelle Fallpauschalenkatalog setzt die mittlere Verweildauer für eine Behandlung im Rahmen der DRG C60Z (akute und schwere Augeninfektionen) mit 6,7 Tagen an (17). Die in Folge der Endophthalmitis nach Krummenauer et al in mehr als 10% der betrachteten Fälle erfolgenden Enukleationen (16) sind neben der ökonomischen Belastung als bleibender Schaden auch eine erhebliche Belastung für die Patienten.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung von Aflibercept

Wie oben im größeren Kontext zitiert, sieht der Zulassungstext im ersten Jahr keine Kontrolluntersuchungen für die Behandlung mit Aflibercept vor, die über die im Rahmen der Injektionen zu erbringenden präoperativen Vor-/Verlaufsuntersuchungen hinausgehen: „Eine Kontrolle zwischen den Injektionen ist nicht notwendig.“ (1). Die Art der präoperativen Verlaufsuntersuchung (funktionell und/oder morphologisch) liegt, wie bei der Behandlung mit Ranibizumab, im Ermessen des behandelnden Arztes.

Die Aflibercept-Injektionen finden im ersten Jahr, nach den ersten drei monatlichen Injektionen zu Beginn der Behandlung, alle zwei Monate statt und sind verbunden mit einer präoperativen Vor-/ Verlaufsuntersuchung sowie einer postoperativen Nachuntersuchung.

Entsprechend ist im ersten Jahr die Anzahl der Injektionen mit 7 bei Aflibercept identisch mit der Anzahl der Behandlungen. Im zweiten und den folgenden Behandlungsjahren sind Kontrolluntersuchungen zur Injektionsfrequenzbestimmung möglich. Hier sieht die Zulassung die Prüfung der Verlängerung des Injektionsintervalls auf Basis des funktionellen und des morphologischen Verlaufs vor.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-43 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-42 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-43: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Einheit in Euro
Kontrolluntersuchung (en) und/ oder präoperative Verlaufsuntersuchung(en)	14,90 € (pro Quartal)
Injektion (inkl. präoperativer Voruntersuchung)	265,00 €
Nachuntersuchung	50,00 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-43 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Ärztliche Honorare*Kontrolluntersuchung/präoperative Verlaufsuntersuchung*

Kontrolluntersuchungen sowie präoperative Verlaufsuntersuchungen können beide der EBM Ziffer 06212 „Augenärztliche Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres“ mit einem Wert von 425 Punkten zugeordnet werden. Bei einem Punktwert von 3,5048 ergibt dies für die GKV Kosten von 14,90 € pro Patient pro Quartal.

Trotz seltenerer und weniger umfangreicher Untersuchungen bei Behandlung mit Aflibercept (alle 2 Monate) sind die entsprechenden Kosten für Ranibizumab und Aflibercept aus GKV-Sicht gleich, da Ärzte für zusätzliche Untersuchungen bei Behandlung mit Ranibizumab aufgrund der Quartalspauschale nicht gesondert vergütet werden. Die Pauschale beinhaltet sämtliche Kontroll- und präoperativen Verlaufsuntersuchungen, die pro Quartal für den einzelnen Patienten anfallen können.

Intravitreale Injektion

Die Kosten für die ärztliche Leistung im Rahmen der Injektion mit Ranibizumab und Aflibercept sind nicht direkt zu ermitteln, da es für diese Leistung wie zu Beginn des Abschnitts erläutert keine EBM Ziffer gibt. Als beste Näherung werden hier die Kosten verwendet, die im Rahmen der zahlreichen Selektivverträge zwischen Unternehmen der gesetzlichen Krankenversicherung und dem Bundesverband Deutscher Ophthalmochirurgen e.V. (BDOC), der Vereinigung operierender Augenärzte (VoA), den Kassenärztlichen Vereinigungen und Managementgesellschaften für die Vergütung der intravitrealen Injektion von VEGF-Inhibitoren gezahlt werden.

In einer älteren Untersuchung zur intravitrealen operativen Medikamentenapplikation in Deutschland werden die niedrigste vereinbarte Vergütung für die ärztliche Leistung mit 230 € aufgeführt (8), aus dem Vertrag der AOK Brandenburg und der Barmer Ersatzkasse (heute Barmer GEK) für das Land Brandenburg.

In den sechs zugänglichen aktuellen Verträgen der KV Sachsen wird die Injektionsleistung mit 240 € vergütet (9). Die AOK Baden-Württemberg vergütet die Injektionsleistung mit 260 € (10). Die KV Westfalen-Lippe stellt in ihrer Kurzübersicht der Vereinbarungen zur Vergütung der intravitrealen Injektionen (4) fünf Verträge dar, bei denen die Vergütung für die reine ärztliche Leistung (ohne Vergütung der Nachsorge) dreimal bei 270 € und zweimal bei 300 € liegt.

Das Bundesversicherungsamt schlägt in seinem Rundschreiben an die bundesunmittelbaren Kassen vom 18.10.2010 mit Verweis auf eine Empfehlung des Berufsverbandes der Augenärzte vor, dass „für die Abrechnung der intravitrealen Injektion die GOÄ-Ziffern A1383, 440 und 445 analog einer Vitrektomie in Betracht“ kommen (7), was bei Abrechnung mit dem einfachen Satz nach der aktuellen Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ vom 9. Februar 1996, Stand: 01.01.2002) in Summe Kosten von 297,26 € entspricht:

- Ziffer 1383: Vitrektomie, Glaskörperstrangdurchtrennung, als selbständige Leistung; 2500 Punkte, 145,72 €;
- Ziffer 440: Zuschlag für die Anwendung eines Operationsmikroskops bei ambulanten operativen Leistungen; 400 Punkte, 23,31 €;
- Ziffer 445: Zuschlag bei ambulanter Durchführung von operativen Leistungen, die mit Punktzahlen von 1200 und mehr Punkten bewertet sind; 2200 Punkte, 128,23 €.

Die Angemessenheit der oben beschriebenen Spanne wird weiter gestützt durch die Kosten von 250 €, welche das Landessozialgericht Halle 2009 für die Injektion berechnete (15) und die den Ärzten seither von der beklagten IKK Gesund plus in dieser Höhe erstattet werden müssen.

Die Kosten für die ärztliche Leistung der intravitrealen Injektion liegen entsprechend der angeführten Quellen zwischen 230 € und 300 €. Hier wird im Folgenden mit einem mittleren Wert von 265 € gerechnet. Hierin enthalten sind jeweils auch die Kosten für die präoperative Voruntersuchung.

Postoperative Nachuntersuchung

Wegen des Fehlens einer Abbildung der Injektion im EBM müssen die Kosten der in der Fach- und Gebrauchsinformation benannten und zu Beginn des Abschnitts im Detail diskutierten Nachuntersuchung nach dem gleichen Verfahren ermittelt werden, wie die für die intravitreale Injektion. Dass die Nachkontrolle in den Verträgen jeweils separater Verhandlungsgegenstand ist, unterstreicht die Angemessenheit dieses Vorgehens. Ziemssen et al. geben für die Nachkontrolle mit Stand 2008 eine Spannbreite in den Selektivverträgen von 20 bis 100 € an mit einem Mittelwert von 49,88 € (8). Die AOK Baden-Württemberg vergütet für die Nachsorge 30 €, die KV Sachsen 45 € (9, 10). In den aktuellen Verträgen der KV Westfalen-Lippe wird die Nachuntersuchung einmal mit 30 €, zweimal mit 60 € und zweimal mit 65 € vergütet (4). Im Ergebnis werden hier mittlere Kosten von 50 € als realistische Schätzung angesehen.

SD-OCT

Für die über die in der Tabelle dargestellten GKV-Leistungen hinausgehenden weiteren Leistungen können ebenfalls Kosten ermittelt werden. Die in Deutschland entsprechend Leitlinien und Verankerung in mehreren Selektivverträgen zum Standard gehörende SD-OCT ist nicht im Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung enthalten und wird derzeit als IGeL abgerechnet. Auch die korrekte Abrechnung der Leistung über die GOÄ ist für dieses Verfahren noch nicht geklärt. Pieritz schlägt im Deutschen Ärzteblatt die Abrechnung analog Nr. 423 (500 Punkte, im einfachen Satz 29,14 €) oder analog Nr. 424 (700 Punkte, im einfachen Satz 40,80 €) vor, also angelehnt an die zweidimensionale echokardiographische bzw. Doppler- echokardiographische Untersuchung (18).

Im Rahmen der Selektivverträge wird die SD-OCT mit mindestens 60 € vergütet – als Leistungskomplexpauschale in Höhe von 60 € für die Verlaufsdagnostik im Vertrag der KV-Westfalen-Lippe mit der Barmer (4) oder wie bei der AOK Baden-Württemberg (10) im Rahmen eines mit 120 € vergüteten Komplexes aus einer Qualitätssicherungspauschale mit einer „Diagnostik/Kontrolle ohne weitere Injektion, inkl. aller bildgebenden Verfahren“ (ebd.). Die Kosten der Abrechnung einer SD-OCT Diagnostik als IGeL liegen für die Patienten nach Ergebnissen einer orientierenden Marktforschung bei ca. 60 bis 100 €.

Für Aflibercept ist laut Zulassung im ersten Jahr eine Kontrolle zwischen den Injektionen nicht notwendig, die Zahl der Injektionen liegt bei 7. Für Ranibizumab geht die EMA von 8,4 Injektionen aus, die Leitlinien empfehlen wie beschrieben die Bestimmung der Notwendigkeit zur Injektion per SD-OCT. Dementsprechend ist davon auszugehen, dass bei einer Behandlung mit Aflibercept im ersten Jahr die Zahl der durchgeführten SD-OCTs nicht höher als bei einer Behandlung mit Ranibizumab ist. Da sich also aus Sicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie höchstens Kostengleichheit ergibt, aber kein Kostenvorteil für Ranibizumab, werden die Kosten des SD-OCTs in den folgenden Berechnungen – ebenfalls in einer die Zusatzkosten von Ranibizumab unterschätzenden Weise (für GKV und/oder Patient) – nicht berücksichtigt.

Endophthalmitis incl. Folgekosten

Die durchschnittlichen direkten Kosten für die Behandlung einer Endophthalmitis (unabhängig ihrer Ursache) setzen Krummenauer et al auf Basis der stationären Behandlung mit Stand Dezember 2001 bei 3.852,66 € an (16). Die Tagestherapiekosten für die in den Leitlinien der Deutschsprachigen Gesellschaft für Intraokularlinsen-Implantation und refraktive Chirurgie empfohlene medikamentöse Behandlung der akuten Endophthalmitis mit Vancomycin plus Ceftazidim werden dort mit 199,47 € (AVP) veranschlagt (19). Als aktuelle und transparente Näherung sollen hier die Behandlungskosten im Rahmen der DRG C60Z (akute und schwere Augeninfektionen) gewählt werden, die mit einer Bewertungsrelation von 0,661 bei einem Bundesbasisfallwert von 2991,53 € Kosten von 1997,40 € ergeben. Das Risiko des Auftretens einer Endophthalmitis nach einer intravitrealen Injektion kann auf Basis der CATT-Studie mit 0,06% angesetzt werden (20).

Das Auftreten einer Endophthalmitis ist mit einem erhöhten Risiko einer erheblichen Visusverschlechterung oder Erblindung assoziiert (21). In der Studie zu den persönlichen Krankheitskosten retinaler Erkrankungen von Porz et al. (2010) beliefen sich die durchschnittlichen jährlichen Leistungskosten für Patienten mit einem Visus <0,3 auf 1.009,10 €. Darüber hinaus erforderten diese Patienten im Schnitt 789,7 Stunden persönliche Unterstützung im Jahr, davon 653,9 Stunden unbezahlte Hilfe im Alltag (22).

Geben Sie in Tabelle 3-44 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 3-42 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-43 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-16 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-17 (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 3-44: 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
Ranibizumab (Lucentis®) Berechnung auf Basis der DDD	neovaskuläre AMD	Kontroll- bzw. präoperative Verlaufsuntersuchung	13 Untersuchungen in 4 Quartalen = 4 * 14,90 € = 59,60 €	59,60 € * 30.200 = 1.799.920,00 €
		Intravitreale Injektion	13 Injektionen * 265 € = 3.445,00 €	3.445 € * 30.200 = 104.039.000,00 €
		Postoperative Nachuntersuchung	13 Injektionen * 50 € = 650€	650 € * 30.200 = 19.630.000,00 €
		Summe	4.154,60 €	125.468.920,00 €
Aflibercept (Eylea®) Berechnung auf Basis der DDD	neovaskuläre AMD	Kontroll- bzw. präoperative Verlaufsuntersuchung	6,5 Untersuchungen in 4 Quartalen = 4 * 14,90 € = 59,60 €	59,60 € * 30.200 = 1.799.920,00 €
		Intravitreale Injektion	6,5 Injektionen * 265 € = 1.722,50 €	1722,50 € * 30.200 = 52.019.500,00 €
		Postoperative Nachuntersuchung	6,5 Injektionen * 50 € = 325 €	325 € * 30.200 = 9.815.000,00 €
		Summe	2.107,10 €	63.634.420,00 €
Ranibizumab (Lucentis®) Berechnung auf Basis der jährlichen Injektionen aus der Fachinformation	neovaskuläre AMD	Kontroll- bzw. präoperative Verlaufsuntersuchung	12 Untersuchungen in 4 Quartalen = 4 * 14,90 € = 59,60 €	59,60 € * 30.200 = 1.799.920,00 €
		Intravitreale Injektion	8,4 Injektionen * 265 € = 2.226,00 €	2.226 € * 30.200 = 67.225.200,00 €
		Postoperative Nachuntersuchung	8,4 Injektionen * 50 € = 420 €	420 € * 30.200 = 12.684.000,00 €
		Summe	2.705,60 €	81.709.120,00 €
Aflibercept (Eylea®) Berechnung auf Basis der jährlichen Injektionen aus der Fachinformation	neovaskuläre AMD	Kontroll- bzw. präoperative Verlaufsuntersuchung	7 Untersuchungen in 4 Quartalen = 4 * 14,90 € = 59,60 €	59,60 € * 30.200 = 1.799.920,00 €
		Intravitreale Injektion	7 Injektionen * 265 € = 1.855,00 €	1.855 € * 30.200 = 56.021.000,00 €
		Postoperative Nachuntersuchung	7 Injektionen * 50 € = 350 €	350 € * 30.200 = 10.570.000,00 €
		Summe	2.264,60 €	68.390.920,00 €

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-45 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 3-16, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-17) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-45: 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	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Ranibizumab (Lucentis®) Berechnung auf Basis der DDD	neovaskuläre AMD	13 * 1.102,28 € + 4.154,60 € = 18.484,24 €	18.484,24 € * 30.200 = 558.224.048,00 €
Aflibercept (Eylea®) Berechnung auf Basis der DDD		6,5 * 1.080,58 € + 2.107,10 € = 9.130,87 €	9.130,87 € * 30.200 = 275.752.274,00 €
Differenz auf Basis der DDD		-9.353,37 €	-282.471.774,00 €
Ranibizumab (Lucentis®) Berechnung auf Basis der Fachinfo	neovaskuläre AMD	8,4 * 1.102,28 € + 2.705,60 € = 11.964,75 €	11.964,75 € * 30.200 = 361.335.450,00 €
Aflibercept (Eylea®) Berechnung auf Basis der Fachinfo		7 * 1.080,58 € + 2.264,60 € = 9.828,66 €	9.828,66 € * 30.200 = 296.825.532,00 €
Differenz auf Basis der Fachinfo		-2.136,09 €	-64.509.918,00 €
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-16, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-17 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

Entsprechend der protokollierten Empfehlung des G-BA in der Beratung am 15. Februar 2012 wurde hier eine zweifache Darstellung der Kosten gewählt, um den unterschiedlichen Annahmen in Bezug auf die Injektionshäufigkeit zu entsprechen (23). Wie von der Geschäftsstelle wird auch vom pharmazeutischen Unternehmer die Berechnung nach Zulassung für realistischer gehalten. Gleichzeitig wird durch die Darstellung der zwei Szenarien der Budget Impact deutlich, den ein Einsatz von Ranibizumab bei einer Anwendung in seiner wirksamsten und in den Zulassungsstudien untersuchten Dosierung hätte.

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 sollten bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Wie in Abschnitt 3.2.3 ausführlich dargestellt, wird die Inzidenz der GKV-Versicherten, die von der neovaskulären AMD betroffen sind, mit 30.200 angesetzt (s. Tabelle 3-16) und wird hier als beste Näherung für die behandelte Population verwendet. Da die Injektion von VEGF-Hemmern wie beschrieben nicht direkt über den EBM abrechenbar ist, die Versorgung wesentlich über die oben zitierten Selektivverträge geregelt wird und die üblicherweise zitierfähigen Verordnungsdaten unabhängiger Anbieter nicht vorliegen, ist die Anzahl der mit VEGF-Hemmern behandelten Versicherten nur mit großen Unsicherheiten zu ermitteln. In der Literatur sind keine Daten zu finden, welche die Epidemiologie mit der Anzahl diagnostizierter Patienten und der Anzahl behandelter Patienten in Bezug setzen.

Das Profil an (nicht injektionsbezogenen) Kontraindikationen kann nach der Fach- und Gebrauchsinformation und den ihr zu Grunde liegenden Zulassungsstudien zwischen Ranibizumab und Aflibercept als identisch angesehen werden. Zur Bedeutung der Therapieabbrüche liegt keine Evidenz vor. Bisher wurde auch nie systematisch erhoben, ob die Beendigung einer Therapie auf Basis von Unverträglichkeit und Nebenwirkungen geschah, oder weil der Arzt oder der Patient eine weitere Behandlung aufgrund des Krankheitsverlaufs nicht mehr als erfolgsversprechend ansah. Über Patientenpräferenzen liegen gegenwärtig keine Daten vor.

Die Behandlung mit Ranibizumab findet nur in Ausnahmefällen nicht ambulant statt. Im Jahr 2009 bspw., für das die Abrechnungsdaten im Detail vorliegen, wurde die OPS 6-003.c (Ranibizumab, intravitreal) im Krankenhaus nur 1.475 Mal abgerechnet (24).

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 es – wie oben beschrieben – keinen Grund gibt, anzunehmen, dass die Zahl der mit VEGF-Hemmern versorgten Patienten durch die Zulassung von Aflibercept wachsen wird, muss hier davon ausgegangen werden, dass Aflibercept nur Versorgungsanteile von Ranibizumab übernehmen wird.

Wie in der Tabelle 3-45 dargestellt, liegen die GKV-Kosten der Behandlung der neovaskulären AMD mit Ranibizumab von 11.964,75 € bei der Betrachtung nach den zugelassenen Dosierungsschemata pro Patient pro Jahr 2.136,09 € über den mit Aflibercept entfallenden Kosten von 9.828,66 €.

Wenn Aflibercept mit einem Versorgungsanteil von 100% die gesamte aus dem Inzidenzmodell abgeleitete Patientenpopulation von 30.200 GKV-Versicherten von Ranibizumab übernehmen würde, ergäben sich für die GKV Einsparungen in Höhe von 64,5 Mio. €, bei einem Versorgungsanteil von 50% entsprechend von über 32,2 Mio. €.

In einer Betrachtung auf Basis des über die DDD ermittelten Verbrauchs lägen die Einsparungen pro Patient bei 9.353,37 € und für die gesamte GKV-Population bei knapp 282,5 Mio. €.

Es soll hier abschließend noch einmal darauf hingewiesen werden, dass sich diese Berechnungen – wie zu Beginn des Abschnitts ausführlich begründet – als „Inzidenzmodell“ nur auf die Behandlungen im ersten Jahr beziehen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen für die einzelnen Abschnitte des Abschnitts 3.3 wurden auf unterschiedliche Weise beschafft:

Für die Fragestellungen in Abschnitt 3.3.1 wurden die relevanten Zulassungstexte und Gebrauchsinformationen von der Website der EMA verwendet. Zusätzlich wurde die Begründung für die derzeitige Zulassung und das derzeitig zugelassene Dosierungsschema von Ranibizumab direkt bei der EMA angefragt.

Die Informationen zum Jahresdurchschnittsverbrauch (auf DDD-Basis) für die Therapien wurden auf den Webseiten der dafür zuständigen Institutionen WHO (international) sowie DIMDI und WiDO (national) gesucht.

Für den Abschnitt 3.3.3 wurde neben den Arzneimittelpreisen aus der Lauer-Taxe noch eine Internetrecherche in Google nach Selektivverträgen durchgeführt. Suchstring war „Vertrag ODER Vereinbarung UND IVOM ODER ‚intravitreale injektion““. Neben den Selektivverträgen wurden so als relevante Informationen auch ein Schreiben des Bundesversicherungsamts, ein Urteil des Sozialgerichts Halle, sowie ein wissenschaftliches Paper gefunden. Für die Bestimmung der Kosten der Endophthalmitis wurde in PubMed nach „Endophthalmitis AND Germany“ gesucht und die 166 Ergebnisse auf Ebene der Abstracts nach Kosten gesichtet. Zusätzlich wurden die aktuellen Leitlinien der deutschen Fachgesellschaften gesucht (vgl. Informationsbeschaffung und Referenzliste für Abschnitt 3.1).

Im Abschnitt 3.3.6 wurde eine Literaturrecherche nach „ranibizumab AND germany“ und „wet AND AMD AND germany“ durchgeführt, zusätzlich wurden gezielt Umsatzdaten gesucht, um GKV-Kostenperspektive und aktuelle Versorgung plausibel darstellen zu können. Zudem wurden gezielt die Fallpauschalen-bezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) des Statistischen Bundesamtes sowie der einheitliche Bewertungsmaßstab der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (EBM, www.kbv.de) herangezogen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. European Medicines Agency [EMA]. Fach- und Gebrauchsinformation Eylea 40 mg/ml Injektionslösung 2012.
2. Lucentis 10 mg/ml Injektionslösung Fachinformation, Stand der Information 07/2012, (2012).
3. European Medicines Agency [EMA]. European Public Assessment Report (EPAR) - Annexe. 2011 [12.12.2011]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000715/WC500043546.pdf.
4. Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe. Intravitreale Injektion - Übergangsvereinbarungen. 2012 [18.10.2012]; Available from: http://www.kvwl.de/arzt/recht/kvwl/intravitreale_injekt/index.htm.
5. CHMP variation assessment report - Type II variation EMEA/H/C/000715/II/0023, EMA/CHMP/548064/2011 (2011).
6. European Medicines Agency [EMA]. CHMP assessment report Eylea. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 2012 20 September 2012. Report No.: EMA/CHMP/268813/2012 Contract No.: Procedure No. EMEA/H/C/002392.
7. Bundesversicherungsamt. Rundschreiben an alle bundesunmittelbaren Kassen: Behandlung der altersbedingten feuchten Makuladegeneration (AMD), hier: intravitreale Injektion, vom 18.08.2010. 2010 [18.10.2010]; Available from: http://www.bundesversicherungsamt.de/nn_1047218/DE/Krankenversicherung/Rundschreiben/Rundschreiben46,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/Rundschreiben46.pdf.
8. Ziemssen F, Wiedemann P, Kampik A, Holz F, Bartz-Schmidt K. Intravitreale operative Medikamentenapplikation in Deutschland. Der Ophthalmologe. 2009;106(5):465-70.
9. Kassenärztliche Vereinigung Sachsen. Vereinbarung der Primärkassen zur Vergütung der intravitrealen operativen Medikamentenapplikation mit Lucentis®, Macugen® und Ozurdex® (IVOM-Vereinbarung PK) vom 1. Juli 2012 2012 [18.10.2012]; Available from: http://www.kvs-sachsen.de/fileadmin/downloads/vertrag/IVOM-Vereinbarung_PK_ab010712.pdf.
10. AOK Baden-Württemberg, Managementgesellschaft QMBW. IVOM-Vertrag nach §73c SGB V zwischen der AOK Baden-Württemberg und der Managementgesellschaft QMBW zur besonderen ambulanten Versorgung im Bereich der Intravitrealen operativen Medikamentenapplikation (IVOM) für Versicherte der AOK Baden-Württemberg. 2012 [18.10.2012]; Available from: http://www.aok-gesundheitspartner.de/imperia/md/gpp/bw/arztundpraxis/facharztprogramm/bw_facharztprogramm_ivom_vertrag.pdf.
11. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft [DOG], Retinologische Gesellschaft, Deutschlands BdA. Stellungnahme - Die Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Therapeutische Strategien. Stellungnahme. 2012 Febr 2012. Report No.
12. World Health Organization (WHO). Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2012. 2012.

13. Wissenschaftliches Institut der AOK [WIdO]. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt gemäß § 73 Abs. 8 Satz 5 SGB V – Beschlussfassung der Arbeitsgruppe ATC/DDD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen 2007 [18.10.2012]; Available from: http://www.wido.de/fileadmin/wido/downloads/pdf_arzneimittel/wido_arz_atc-beschluss_1107.pdf
14. Wissenschaftliches Institut der AOK [WIdO]. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt gemäß § 73 Abs. 8 Satz 5 SGB V – Beschlussfassung der Arbeitsgruppe ATC/DDD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen 2008 [18.10.2012]; Available from: http://www.wido.de/fileadmin/wido/downloads/pdf_arzneimittel/wido_arz_atc-beschluss_1108.pdf
15. Urteil v. 21.12.2009, Az.: S 25 KR 277/09 ER, (2009).
16. Krummenauer F, Lehnert G, Dick HB. Gesundheitsökonomische Bewertung einer antibiotischen Prophylaxe gegenüber postoperativen Endophthalmitiden. Klin Monatsbl Augenheilkd. 2002;219:113-6.
17. Statistisches Bundesamt. DRG-Entgeltkatalog, G-DRG Version 2012. 2012.
18. Pieritz A. Optische Kohärenztomographie (GOÄ-Ratgeber). Dtsch Arztebl. 2012;109(17):A888.
19. Deutschsprachige Gesellschaft für Intraokularlinsen-Implantation und refraktive Chirurgie [GGII]. Leitlinie zur Prophylaxe und Therapie von Endophthalmitiden. 2005 [18.10.2012]; Available from: http://www.dgii.org/publikationen/LeitlinieEndophthalmitis_2005.pdf.
20. The CATT Research Group. Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. New England Journal of Medicine. 2011;364(20):1897-908.
21. Lyall DA, Tey A, Foot B, Roxburgh ST, Viridi M, Robertson C, et al. Post-intravitreal anti-VEGF endophthalmitis in the United Kingdom: incidence, features, risk factors, and outcomes. Eye. 2012;2012.
22. Porz G, Scholl HP, Holz FG, Finger RP. [Methods for estimating personal costs of disease using retinal diseases as an example]. Ophthalmologe. 2010;107(3):216-20, 22. Epub 2010/03/03. Methoden zur Ermittlung persönlicher Krankheitskosten am Beispiel retinaler Erkrankungen.
23. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2011-B-039. Aflibercept zur Behandlung der feuchten altersbedingten Makuladegeneration., (2012).
24. Statistisches Bundesamt. Gesundheit 2009 - Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern bis zum kodierbaren Endpunkt. Wiesbaden: 2010.

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.

Anforderungen an die Diagnostik

Bevor mit der Anwendung von Aflibercept (Eylea®) begonnen wird, muss bei den Patienten eine neovaskuläre (feuchte) altersabhängige Makuladegeneration (AMD) 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-Iodid, 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.

Behandlungsdauer

Die Behandlung mit Aflibercept (Eylea®) wird mit drei Injektionen im monatlichen Abstand initiiert, gefolgt von einer Injektion alle zwei Monate. Eine Kontrolle zwischen den Injektionen ist nicht notwendig.

Nach den ersten 12 Monaten der Behandlung mit Aflibercept (Eylea®) kann das Behandlungsintervall basierend auf dem funktionellen und morphologischen Verlauf verlängert werden. In diesem Fall sollte das Kontrollintervall durch den behandelnden Arzt festgesetzt werden, dieses kann häufiger sein als das Injektionsintervall.

Kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen

Unmittelbar nach der intravitrealen Injektion sollten die 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 der intravitrealen Injektion sollten Patienten instruiert werden, unverzüglich alle Symptome zu melden, die auf eine Endophthalmitis hinweisen (z. B. Augenschmerzen, Augenrötung, Photophobie, verschwommene Sehen).

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

Die Fertigspritze oder Durchstechflasche enthält mehr als die empfohlene Dosis von 2mg. Das entnehmbare Volumen der Spritze (90 Mikroliter) bzw. der Durchstechflasche (100 Mikroliter) darf nicht vollständig genutzt werden. Die überschüssige Menge ist vor der Injektion zu verwerfen.

Injektion des gesamten Volumens der Fertigspritze oder der Durchstechflasche 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. 2mg Aflibercept).

Nach der Injektion ist jegliches ungebrauchtes Material zu entsorgen.

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 Aflibercept (Eylea[®]) wurde nicht untersucht, daher liegt hierzu kein Sicherheitsprofil vor.

Bezüglich des Gebrauchs des medizinischen Produkts, s. Fachinformation Eylea[®], Abschnitt 6.7.

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.

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 Blisterverpackung oder der Durchstechflasche muss die weitere Handhabung unter aseptischen Bedingungen erfolgen.

Zur intravitrealen 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.

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

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

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des European Public Assessment Reports (EPAR) für das zu bewertende Arzneimittel ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

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 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.

Neben den routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung (Fachinformation und Gebrauchsinformation) werden für die bedeutenden Risiken Endophthalmitis, vorübergehender Anstieg des Augeninnendrucks, Bindehautblutung, Augenschmerzen, Glaskörperabhebung, Glaskörperschlieren und Einriss des retinalen Pigmentepithels und für das potentielle Risiko eines traumatischen Kataraktes zusätzliche Maßnahmen, insbesondere ein Schulungsprogramm, für notwendig erachtet.

Eine detaillierte Aufstellung des Schulungsmaterials ist in Anhang 8 des EU-Safety Risk Management Plans zusammengestellt (1).

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

Tabelle 3-46: Pharmakovigilanz-Maßnahmen und vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzmaßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
Bedeutende identifizierte Risiken		
Endophthalmitis	Routine-Pharmakovigilanzmaßnahmen: Laufende Überwachung, Sicherheitsbewertung in jedem PSUR, Nachverfolgung aller Berichte (nach der Zulassung oder aus Studien), die einen Verdacht auf Endophthalmitis enthalten, mithilfe eines gezielten Fragebogens (siehe Anlage 9 des EU-SRMP Eylea).	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <u>Kennzeichnung Fachinformation:</u> <u>Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen:</u> Schwerwiegende Nebenwirkungen, die mit dem Injektionsverfahren in Zusammenhang standen, traten bei weniger als 1 von 1.000 intravitrealen Injektionen mit Aflibercept (Eylea®) auf. Diese beinhalteten Endophthalmitis, traumatischen Katarakt und einen vorübergehenden Anstieg des Augeninnendrucks (siehe Abschnitt 4.4). Endophthalmitis als UAW angegeben (Häufigkeitskategorie: gelegentlich) <u>Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die</u> <u>Anwendung:</u>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzmaßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
	<p>Zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahmen: Derzeit keine Maßnahmen vorgesehen.</p>	<p>Intravitreale Injektionen, einschließlich solcher mit Aflibercept, können zu einer Endophthalmitis führen (siehe Abschnitt 4.8). Bei der Anwendung von Aflibercept (Eylea®) sind immer angemessene aseptische Injektionsmethoden anzuwenden. Patienten sollten instruiert werden, unverzüglich alle Symptome zu melden, die auf eine Endophthalmitis hinweisen, und diese müssen angemessen behandelt werden.</p> <p><u>Abschnitt 4.2: Dosierung und Art der Anwendung:</u> <i>Art der Anwendung</i></p> <p>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> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Schulungsprogramm (siehe Anlage 8 des EU-SRMP Eylea)</p>
Vorübergehender Anstieg des Augeninnendrucks	<p>Routine-Pharmakovigilanzmaßnahmen: Laufende Überwachung, Sicherheitsbewertung in jedem PSUR</p>	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <u>Kennzeichnung Fachinformation:</u> <u>Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen:</u></p> <p>Schwerwiegende Nebenwirkungen, die mit dem Injektionsverfahren in Zusammenhang standen, traten bei weniger als 1 von 1.000 intravitrealen Injektionen mit Aflibercept (Eylea®) auf. Diese beinhalteten Endophthalmitis, traumatischen Katarakt und einen</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzmaßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
	<p>Zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahmen: Derzeit keine Maßnahmen vorgesehen.</p>	<p>vorübergehenden Anstieg des Augeninnendrucks (siehe Abschnitt 4.4). Anstieg des Augeninnendrucks als UAW angegeben (Häufigkeitskategorie: häufig) <u>Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u> <i>Anstieg des Augeninnendrucks</i> Anstiege des Augeninnendrucks wurden innerhalb von 60 Minuten nach intravitrealen Injektionen, einschließlich derer mit Aflibercept (Eylea®), beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit einem schlecht eingestellten Glaukom geboten (es 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 angemessen behandelt werden.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Schulungsprogramm (siehe Anlage 8 des EU-SRMP Eylea)</p>
Bindehautblutung	<p>Routine-Pharmakovigilanzmaßnahmen: Laufende Überwachung, Sicherheitsbewertung in jedem PSUR</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahmen: Derzeit keine Maßnahmen vorgesehen.</p>	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <u>Kennzeichnung Fachinformation:</u> <u>Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen:</u> Bindehautblutung als UAW angegeben (Häufigkeitskategorie: sehr häufig)</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Schulungsprogramm (siehe Anlage 8 des EU-SRMP Eylea)</p>
Augenschmerzen	<p>Routine-Pharmakovigilanzmaßnahmen: Laufende Überwachung, Sicherheitsbewertung in jedem PSUR</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahmen:</p>	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <u>Kennzeichnung Fachinformation:</u> <u>Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen:</u> Augenschmerzen als UAW angegeben (Häufigkeitskategorie: sehr häufig)</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzmaßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
	Derzeit keine Maßnahmen vorgesehen.	Schulungsprogramm (siehe Anlage 8 des EU-SRMP Eylea)
Glaskörperabhebung	<p>Routine-Pharmakovigilanzmaßnahmen: Laufende Überwachung, Sicherheitsbewertung in jedem PSUR</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahmen: Derzeit keine Maßnahmen vorgesehen.</p>	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <u>Kennzeichnung Fachinformation:</u> <u>Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen:</u> Glaskörperabhebung als UAW angegeben (Häufigkeitskategorie: häufig)</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Schulungsprogramm (siehe Anlage 8 des EU-SRMP Eylea)</p>
Glaskörperschlieren	<p>Routine-Pharmakovigilanzmaßnahmen: Laufende Überwachung, Sicherheitsbewertung in jedem PSUR</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahmen: Derzeit keine Maßnahmen vorgesehen.</p>	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <u>Kennzeichnung Fachinformation:</u> <u>Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen:</u> Glaskörperschlieren als UAW angegeben (Häufigkeitskategorie: häufig)</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Schulungsprogramm (siehe Anlage 8 des EU-SRMP Eylea)</p>
Einrisse des retinalen Pigmentepithels	<p>Routine-Pharmakovigilanzmaßnahmen: Laufende Überwachung, Sicherheitsbewertung in jedem PSUR</p>	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <u>Kennzeichnung Fachinformation:</u> <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> <u>Weitere Angaben:</u> Zu den Risikofaktoren, die nach einer anti-VEGF-Therapie bei neovaskulärer AMD zur Entwicklung eines retinalen Pigmentepitheleinrisses führen können, gehören großflächige und/oder hohe Abhebungen des retinalen Pigmentepithels. Zu Beginn einer Therapie mit Aflibercept (Eylea®) ist Vorsicht bei Patienten geboten, die diese Risikofaktoren für das Auftreten von retinalen</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzmaßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
	<p>Zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahmen: Derzeit keine Maßnahmen vorgesehen.</p>	<p>vorübergehenden Anstieg des Augeninnendrucks (siehe Abschnitt 4.4). Katarakt als UAW angegeben (Häufigkeitskategorie: häufig)</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Schulungsprogramm (siehe Anlage 8 des EU-SRMP Eylea)</p>
<p>Arterielle Thromboembolische Ereignisse (ATE), einschließlich Nicht-Myokardinfarkt-ATE (cerebrovaskulärer Ereignisse und TIAs) und kardiovaskulärer ischämischer Ereignisse</p>	<p>Routine-Pharmakovigilanzmaßnahmen: Laufende Überwachung, Sicherheitsbewertung in jedem PSUR, Nachverfolgung aller Berichte (nach der Zulassung oder aus Studien), die einen Verdacht auf ein ATE enthalten, mithilfe eines gezielten Fragebogens (siehe Anlage 9 des EU-SRMP Eylea).</p>	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <u>Kennzeichnung Fachinformation:</u> <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. 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. Die Inzidenz in den 96 Wochen dauernden Phase 3-Studien bei neovaskulärer AMD (VIEW1 und VIEW2) betrug bei allen Patientengruppen, die mit Aflibercept (Eylea®) behandelt wurden, 3,3 % (60 von 1.824) im Vergleich zu 3,2 % (19 von 595) bei Patienten, die mit Ranibizumab behandelt wurden. <u>Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u> <u>Systemische Effekte</u> Systemische Nebenwirkungen inklusive nicht-okularer Hämorrhagien und arterieller thromboembolischer Ereignisse wurden nach intravitrealer Injektion von VEGF-Hemmern berichtet. Es besteht ein potenzielles Risiko, dass diese in Zusammenhang mit der VEGF-Hemmung stehen können.</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzmaßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
	Zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahmen: Register/PASS für die Anwendung von Aflibercept (Eylea®) in der klinischen Praxis (Eine nicht-interventionelle Studie zur Beurteilung der Sicherheit und alltäglichen Behandlungspraxis mit Aflibercept bei Patienten mit neovaskulärer altersabhängiger Makuladegeneration (AMD))	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Derzeit keine Maßnahmen vorgesehen.
Venöse thromboembolische Ereignisse	Routine-Pharmakovigilanzmaßnahmen: Laufende Überwachung, Sicherheitsbewertung in jedem PSUR Zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahmen: Derzeit keine Maßnahmen vorgesehen.	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Derzeit keine Maßnahmen vorgesehen. Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Derzeit keine Maßnahmen vorgesehen.
Hypertonie	Routine-Pharmakovigilanzmaßnahmen: Laufende Überwachung, Sicherheitsbewertung in jedem PSUR, Nachverfolgung aller Berichte (nach der Zulassung oder aus Studien), die einen Verdacht auf Hypertonie enthalten, mithilfe eines gezielten Fragebogens (siehe Anlage 9 des EU-SRMP Eylea). Zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahmen: Derzeit keine Maßnahmen vorgesehen.	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Derzeit keine Maßnahmen vorgesehen. Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Derzeit keine Maßnahmen vorgesehen.
Proteinurie	Routine-Pharmakovigilanzmaßnahmen: Laufende Überwachung, Sicherheitsbewertung in jedem PSUR Zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahmen: Derzeit keine Maßnahmen vorgesehen.	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Derzeit keine Maßnahmen vorgesehen. Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Derzeit keine Maßnahmen vorgesehen.
Nicht-okulare Blutung	Routine-Pharmakovigilanzmaßnahmen: Laufende Überwachung, Sicherheitsbewertung in jedem PSUR Zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahmen:	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Derzeit keine Maßnahmen vorgesehen. Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzmaßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
	Derzeit keine Maßnahmen vorgesehen.	Derzeit keine Maßnahmen vorgesehen.
Medikationsfehler	<p>Routine-Pharmakovigilanzmaßnahmen: Laufende Überwachung, Sicherheitsbewertung in jedem PSUR</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahmen: Derzeit keine Maßnahmen vorgesehen.</p>	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Derzeit keine Maßnahmen vorgesehen.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Derzeit keine Maßnahmen vorgesehen.</p>
Off-Label-Anwendung	<p>Routine-Pharmakovigilanzmaßnahmen: Laufende Überwachung, Sicherheitsbewertung in jedem PSUR</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahmen: Derzeit keine Maßnahmen vorgesehen.</p>	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Derzeit keine Maßnahmen vorgesehen.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Derzeit keine Maßnahmen vorgesehen.</p>
Embryo-/Fetotoxizität	<p>Routine-Pharmakovigilanzmaßnahmen: Laufende Überwachung, Sicherheitsbewertung in jedem PSUR</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahmen: Derzeit keine Maßnahmen vorgesehen.</p>	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <u>Kennzeichnung Fachinformation:</u> <u>Abschnitt 4.6: Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit: Schwangerschaft:</u> Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Aflibercept bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Embryo- und Fetotoxizität bei hoher systemischer Exposition gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Auch wenn die systemische Exposition nach einer okularen Verabreichung sehr gering ist, wird Aflibercept (Eylea®) während der Schwangerschaft nicht empfohlen, es sei denn der erwartete Nutzen überwiegt das potenzielle Risiko für den Fetus.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Derzeit keine Maßnahmen vorgesehen.</p>
Retinale Blutung	<p>Routine-Pharmakovigilanzmaßnahmen: Laufende Überwachung, Sicherheitsbewertung in jedem PSUR</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahmen:</p>	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Derzeit keine Maßnahmen vorgesehen.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzmaßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
	Derzeit keine Maßnahmen vorgesehen.	Derzeit keine Maßnahmen vorgesehen.
Wichtige fehlende Informationen		
Anwendung von Aflibercept (Eylea®) bei Patienten mit nicht eingestelltem Glaukom	<p>Routine-Pharmakovigilanzmaßnahmen: Laufende Überwachung, Sicherheitsbewertung in jedem PSUR</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahmen: Derzeit keine Maßnahmen vorgesehen.</p>	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <u>Kennzeichnung Fachinformation:</u> <u>Abschnitt 4.4: Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:</u> Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit einem schlecht eingestellten Glaukom geboten</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Derzeit keine Maßnahmen vorgesehen.</p>
Gleichzeitige Anwendung verschiedener Anti-VEGF-Therapien und anderer Therapien gegen neovaskuläre AMD	<p>Routine-Pharmakovigilanzmaßnahmen: Laufende Überwachung, Sicherheitsbewertung in jedem PSUR, Bereitstellung von Ergebnissen zur Sicherheit aus laufenden klinischen Studien</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahmen: Register/PASS für die Aflibercept (Eylea®)- Anwendung in der klinischen Praxis (Eine nicht-interventionelle Studie zur Beurteilung der Sicherheit und alltäglichen Behandlungspraxis mit Aflibercept bei Patienten mit neovaskulärer altersabhängiger Makuladegeneration (AMD))</p>	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Derzeit keine Maßnahmen vorgesehen.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Derzeit keine Maßnahmen vorgesehen.</p>
Langzeit-Sicherheit über 2 Jahre hinaus	<p>Routine-Pharmakovigilanzmaßnahmen: Laufende Überwachung, Sicherheitsbewertung in jedem PSUR, Bereitstellung von Ergebnissen zur Sicherheit aus laufenden klinischen Studien</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahmen: Register/PASS für die Aflibercept (Eylea®)- Anwendung in der klinischen Praxis (Eine nicht-interventionelle</p>	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Derzeit keine Maßnahmen vorgesehen.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Derzeit keine Maßnahmen vorgesehen.</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzmaßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
	Studie zur Beurteilung der Sicherheit und alltäglichen Behandlungspraxis mit Aflibercept bei Patienten mit neovaskulärer altersabhängiger Makuladegeneration (AMD)), Sicherheitsdaten aus der Verlängerungsstudie VGFT-OD-0910	
Dosierung beim Gebrauch nach dem Inverkehrbringen	<p>Routine-Pharmakovigilanzmaßnahmen: Laufende Überwachung</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahmen: Register/PASS für die Anwendung von Aflibercept (Eylea®) in der klinischen Praxis (Eine nicht-interventionelle Studie zur Beurteilung der Sicherheit und alltäglichen Behandlungspraxis mit Aflibercept bei Patienten mit neovaskulärer altersabhängiger Makuladegeneration (AMD))</p> <p>Wirksamkeits-Studie nach der Zulassung: Klinische Studie zum Vergleich des proaktiven Dosierungsregime mit Injektionen alle zwei Monate mit einem reaktiven Regime basierend auf dem visuellem und anatomischen Verlauf</p>	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Derzeit keine Maßnahmen vorgesehen.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Derzeit keine Maßnahmen vorgesehen.</p>

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.

3.4.4 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.

Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung bezüglich des Absetzens der Therapie sind in Abschnitt 3.4.1 angegeben und entsprechen den Vorsichtsmaßnahmen, wie sie in der Fachinformation enthalten sind. Die Dauer eines Therapieversuchs liegt im Ermessen des behandelnden Arztes. Die Verlaufskontrollen werden im ersten Behandlungsjahr zusammen mit den Behandlungsbesuchen empfohlen. Eine Kontrolle zwischen den Injektionen ist nicht notwendig. Ab dem zweiten Jahr sollten die Verlaufskontrollen durch den behandelnden Arzt festgesetzt werden, diese können häufiger sein als das Injektionsintervall. Die Post-Injektionskontrollen können im Ermessen des behandelnden Arztes durchgeführt werden.

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 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Zu 3.4.1: Die Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung wurden anhand der Fachinformation für Eylea[®] (2) sowie anhand des European Public Assessment Report (EPAR) zu Aflibercept (Eylea[®]) in der aktuellsten Version ermittelt (3).

Zu 3.4.2: Keine Angabe (es gibt keinen Anhang IV des European Public Assessment Reports von Eylea[®]).

Zu 3.4.3: Als Basis der Zusammenfassung der Informationen zum Risk Management Plan diente der EU-Safety Risk Management Plan (1) vom 18.09.2012, der im Rahmen des Zulassungsverfahrens von der Bayer Global Pharmacovigilance der Bayer AG erstellt wurde. Das vollständige Dokument ist diesem Dossier im Anhang beigelegt.

3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Bayer HealthCare AG. EU-Safety Risk Management Plan Eylea® 09/2012, Version 7.0. 2012 Version 7.0 (18-Sep-2012). Report No.: Contract No.: BAY 86-5321.
2. Fachinformation - Eylea® 40 mg/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche, Stand der Information 11/2012, (2012).
3. EPAR - Assessment report Eylea, Procedure No.: EMEA/H/C/002392/ (2012).