

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

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

*Levofloxacin/Dexamethason (Ducressa®)*

Santen GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 27.01.2021

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	19
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	24
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	26

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-8: Einstufung des Zusatznutzens von Lev/Dex vs. Tob/Dex auf Endpunktebene...	16
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	24
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BAK	Benzalkoniumchlorid
Dex	Dexamethason
DM	Diabetes mellitus
FAS	Full Analysis Set
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
KI	Konfidenzintervall
Lev	Levofloxacin
MWD	Mittelwertdifferenz
NSAID	Nicht-steroidale antientzündliche Arzneimittel
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
Tob	Tobramycin
TOSS	Okularer Symptom-Gesamtscore
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
ZSKR	Zentral-seröse Chorioretinopathie
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. 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.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Santen GmbH
<b>Anschrift:</b>	Erika-Mann-Str. 21 80636 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Santen Oy
<b>Anschrift:</b>	Niittyhaankatu 20 33720 Tampere Finnland

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.*

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Levofloxacin und Dexamethason
<b>Handelsname:</b>	Duressa
<b>ATC-Code:</b>	S01CA01
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	26909 für Levofloxacin 0.5 H <sub>2</sub> O 2114 für Dexamethasondihydrogenphosphat-Dinatrium (Ph.Eur)
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	16719093
<b>ICD-10-GM-Code</b>	H25, H26, H28
<b>Alpha-ID</b>	Grundsätzlich möglich sind alle Alpha-IDs der ICD-10-GM Codes H25, H26, H28. Bei der Katarakt-Operation finden sich häufig H25.1, H 25.8 und H26.8, d.h. Alpha-ID I4184 bis I4188, I95415, I85329, I80820, I4191 bis I4194, I95420 sowie I4211 bis I4214, I4217 bis I4221, I69775, I10193, I74854, I75546, I116341, I74855, I69776, I74379, I69774, I116342.  Im Zusammenhang mit Diabetes häufig die ICD-10-GM Codes H28.0 und H28.1, auch die E11.30, d.h. Alpha-ID I99197, I98996, I31286, I2082, I99204, I99019, I31299, I2116, I2163.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Zur Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen und zur Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Erwachsenen.	07.09.2020	A
Die anerkannten Empfehlungen und Leitlinien zur angemessenen Antibiotika-Therapie sind zu berücksichtigen.		
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Nicht zutreffend.	-

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen und Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Erwachsenen	Eine Kombination aus einer lokalen antibiotischen Therapie (Cefuroxim, Polymyxin-B/Neomycin/Gramicidin, <u>Tobramycin</u> <sup>1</sup> , Gentamicin <sup>1</sup> , Neomycin <sup>1</sup> ) in Verbindung mit einer antiphlogistischen Mono- oder Kombinationstherapie: Kortikosteroid z.B. Rimexolon, <u>Dexamethason</u> , Fluorometholon, Prednisolon, Loteprednoletabonat und/oder NSAID z.B. Diclofenac, Nepafenac, Indometacin, Ketorolac  <sup>1</sup> Nur in fixer Kombination mit Dexamethason
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p>		

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Am 11. September 2020 fand ein Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2020-B-195) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt. Mit Schreiben der finalen Niederschrift vom 3. November 2020 legte der G-BA die zVT wie folgt fest:

„Erwachsene Patienten zur Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen sowie zur Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen

## Zweckmäßige Vergleichstherapie für Levofloxacin und Dexamethason:

- Eine Kombination aus einer lokalen antibiotischen Therapie (Cefuroxim, Polymyxin-B/Neomycin/Gramicidin, Tobramycin<sup>1</sup>, Gentamicin<sup>1</sup>, Neomycin<sup>1</sup>) in Verbindung mit einer antiphlogistischen Mono- oder Kombinationstherapie: Kortikosteroid z. B. Rimexolon, Dexamethason, Fluorometholon, Prednisolon, Loteprednolatabonat und/oder NSAID z.B. Diclofenac, Nepafenac, Indometacin, Ketorolac

<sup>1</sup> Nur in fixer Kombination mit Dexamethason“

Der G-BA ergänzt in seiner finalen Niederschrift weiterhin, dass „als zweckmäßige Vergleichstherapie [...] eine Kombination aus verschiedenen Wirkstoffen bestimmt [wurde], die in kombinierter Anwendung das Anwendungsgebiet (AWG) abdecken müssen. Die einzelnen Arzneimittel müssen nicht für das gesamte Anwendungsgebiet und können auch für übergeordnete Anwendungsgebiete wie „nach Augenoperation“ zugelassen sein. Darüber hinaus wurde keine Einschränkung auf bestimmte fixe Kombinationen vorgenommen, so dass es dahingestellt bleiben kann, ob einige Fertigarzneimittel in fixer Kombination von zwei Wirkstoffen nicht vollumfänglich dem vorgeschlagenen AWG entsprechen.“

Somit müssen Arzneimittel, die im vorliegenden AWG von Levofloxacin plus Dexamethason zugelassen sind, spezifisch auch für den präventiven Einsatz nach Augenoperationen (z. B. Katarakt) zugelassen sein. Aufgrund der Seltenheit einer postoperativen Endophthalmitis (0,014 - 0,08 %) ist der präventive Teil der Indikation maßgeblich.

Auf Basis der Kriterien „Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen“, „Vorbeugung von Infektionen“ und „nach Augenoperation“ erfüllen bei den Fixkombinationen die Präparate Tobradex<sup>®</sup> Augentropfen (Tobramycin plus Dexamethason) und ISOPTO-MAX<sup>®</sup> Augentropfen bzw. Augensalbe (Dexamethason, Neomycin sulfat, Polymyxin-B-sulfat) vollumfänglich das AWG von Duressa.

Bei den freien Kombinationen aus einer lokalen antibiotischen Therapie und einer antiphlogistischen Mono- oder Kombinationstherapie müssen diese in kombinierter Anwendung das AWG von Duressa abdecken. Somit muss die antibiotische Therapie den Teil „Vorbeugung von Infektionen“ und die antiphlogistische Mono- oder Kombinationstherapie den Teil „Vorbeugung und Behandlung von Entzündung“ des AWG von Duressa abdecken.

Bei den antibiotischen Therapien erfüllt Polyspectran<sup>®</sup> Augentropfen (Polymyxin-B-sulfat, Neomycinsulfat, Gramicidin) das Kriterium der Vorbeugung von Infektionen nach einer Augenoperation gemäß AWG von Duressa. Bei den antiphlogistischen Mono- oder Kombinationstherapien erfüllen die Dexamethason Präparate DEXA EDO<sup>®</sup> Augentropfen, DEXA-OPHTHAL Augentropfen, DEXA-OPHTHAL sine Augentropfen, das Nepafenac Präparat NEVANAC<sup>®</sup> Augentropfen und die Ketorolac Präparate ACULAR<sup>®</sup> Augentropfen, Ketorolac Micro Labs Augentropfen und KetoVision Augentropfen das Kriterium der

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen nach einer Augenoperation gemäß AWG von Duressa.

Die zVT wird in dem vorliegenden Dossier durch die Fixkombination Tobramycin plus Dexamethason als Studienkomparator in der pivotalen Studie LEADER-7 umgesetzt.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Die aktiv-kontrollierte, Untersucher-verblindete RCT LEADER-7 verglich Levofloxacin/Dexamethason (Lev/Dex)-Augentropfenlösung als Fixkombination für 7 Tage gefolgt von Dexamethason-Augentropfenlösung für 7 Tage mit der Augentropfensuspension Tobramycin/Dexamethason (Tob/Dex) für 14 Tage in der Prävention und Behandlung von Entzündungen und der Prävention von Infektionen, die mit Kataraktoperationen bei Erwachsenen assoziiert sind.

Die Studie schloss 788 komplikationslos operierte Patienten mit zahlreichen Risikofaktoren, die postoperativ eine Infektionsprophylaxe benötigten, ein. Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten ohne Entzündungsanzeichen in der vorderen Augenkammer nach 14 Behandlungstagen (Summe von Zell- und Flare-Score = 0).

Die Ergebnisse lassen sich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Alle Operationen erfolgten mit einem auch in Deutschland weit verbreiteten Verfahren, der Phakoemulsifikation, und die postoperative topische Nachbehandlung mit Antibiotikum plus Kortikosteroid entspricht dem deutschen Versorgungsstandard.

### **Morbidität**

#### *Anzeichen einer Augenvorderkammerentzündung*

Bei Studienende hatten fast alle Patienten weder Zellen noch Flare in der vorderen Augenkammer (Lev/Dex: 376 von 395 [95,2 %]; Tob/Dex: 373 von 393 [94,9 %]). Die Anteile waren vergleichbar (Tag 4, RR: 0,95 [95 %-KI: 0,88; 1,03], p=0,2332; Tag 8, RR: 0,99 [95 %-KI: 0,93; 1,04], p=0,6262; Tag 15, RR: 1,00 [95 %-KI: 0,97; 1,04], p=0,8568). Bereits an Tag 8 hatten mehr als 85 % der Patienten keine Entzündungsanzeichen.

#### *Endophthalmitis*

Bei keinem Patienten wurde eine Endophthalmitis beobachtet.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*****Konjunktivale Hyperämie***

Vergleichbar viele Patienten hatten einen konjunktivalen Hyperämie-Score = 0 (Tag 4, RR: 1,04 [95 %-KI: 0,98; 1,10], p=0,2342; Tag 8, RR: 0,97 [95 %-KI: 0,92; 1,01], p=0,1692; Tag 15, RR: 0,98 [95 %-KI: 0,95; 1,02], p=0,3503. Bereits an Tag 4 wiesen mehr als 85 % der Lev/Dex- und etwa 82 % der Tob/Dex-Patienten keine Hyperämie-Anzeichen auf.

Die Subgruppenanalyse an Tag 4 (Visite 3) für das Merkmal Diabetes mellitus (DM) ergab eine statistisch signifikante Effektmodifikation (p=0,0216). Ohne DM zeigte sich kein Unterschied, während für Patienten mit DM ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Lev/Dex vorlag (RR: 1,24 [95 %-KI: 1,05; 1,47], p=0,0102).

***Okularer Symptom-Gesamtscore (TOSS)***

Die Patienten stufte den Schweregrad okularer Symptome (Jucken/Brennen, Rötung der Konjunktiven, Tränenbildung) mit dem TOSS ein. Zu allen Zeitpunkten hatten mehr als 75 % einen Gesamtscore von 0 (keine Symptome). Am Tag 4 betrug das RR 1,05 [95 %-KI: 0,97; 1,13], p=0,2563, an Tag 8 lag es bei 0,99 [95 %-KI: 0,93; 1,06], p=0,8103 und an Tag 15 erreichte es 0,97 [95 %-KI: 0,92; 1,02], p=0,2836.

***Okularer Schmerz/Diskomfort-Score***

Bei allen Visiten berichteten mehr als 90 % der Patienten über keinen okularen Schmerz oder Diskomfort (Score = 0). An Tag 4 betrug das RR 0,99 [95 %-KI: 0,95; 1,04], p=0,7179, an Tag 8 lag es bei 0,99 [95 %-KI: 0,96; 1,03], p=0,7968, und an Tag 15 erreichte es 1,01 [95 %-KI: 0,97; 1,04], p=0,7276.

***Erfordernis einer Notfalltherapie***

Eine Notfalltherapie benötigten drei Lev/Dex-Patienten und ein Tob/Dex-Patient (RR: 2,98 [95 %-KI: 0,31; 28,6], p=0,3188).

***Nebenwirkungen***

Bei den UE zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Das RR für alle UE betrug 1,09 [95 %-KI: 0,77; 1,55], p=0,6231, für SUE 1,99 [95 %-KI: 0,37; 10,8], p=0,4163, für schwere UE (RD) 0,008 [-0,00; 0,02], p=0,0835, für ein UE, das zum Behandlungsabbruch führte, 1,33 [95 %-KI: 0,30; 5,89], p=0,7094, für ein UE am operierten Auge 0,85 [95 %-KI: 0,55; 1,30], p=0,4552, und für ein UE am nicht operierten Auge 1,99 [0,18; 21,9], p=0,5662.

Anstiege des Augeninnendrucks >6 mmHg waren ebenso wie eine Abnahme der Sehschärfe in beiden Gruppen selten. Die lokale Verträglichkeit (Brennen, Stechen, verschwommenes Sehen [Patientenbeurteilung]) war vergleichbar (MWD des Gesamt-Scores: Tag 4: 0,018 [95 %-KI: -0,01; 0,04]; Tag 8: 95 %-KI: -0,013 [-0,03; 0,01]; Tag 15: 0,000 [95 %-KI: -0,02; 0,02]).

**Resistenzsituation**

Berichte zur Resistenzsituation zeigen teilweise hohe Resistenzraten wichtiger okularer Erreger. Zudem ändert sich die Resistenzsituation häufig und ist lokal unterschiedlich. Aus diesem Grunde benötigt die Ophthalmologie eine ausreichende Auswahl von Antibiotika, damit

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

die Patienten postoperativ individuell behandelt werden können. Levofloxacin zeigte in diesen Untersuchungen eine hohe Aktivität gegen die wichtigsten bakteriellen okularen Pathogene. Deshalb kommt Levofloxacin mit seinem vorteilhaften, breiten Wirkspektrum im Kontext der Infektionsprophylaxe nach Kataraktoperationen eine besondere Bedeutung zu.

*Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen und Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Erwachsenen, für die eine antibiotische Therapie angezeigt ist	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Lev/Dex bei Erwachsenen nach Kataraktoperation erfolgt auf Basis der Zulassungsstudie LEADER-7, die Lev/Dex mit der zVT (Tob/Dex) verglich. Das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene von Lev/Dex wird in Tabelle 1-8 zusammengefasst.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Einstufung des Zusatznutzens von Lev/Dex vs. Tob/Dex auf Endpunktebene

Endpunkt	Lev/Dex vs. Tob/Dex Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens (Aussagekraft)
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben	RD: 0,25 [-0,24; 0,75], p=0,3185	Nicht belegt
<b>Morbidität</b>		
Patienten ohne Anzeichen einer Augenvorderkammerentzündung Tag 4 Tag 8 Tag 15	RR: 0,95 [0,88; 1,03], p=0,2332 RR: 0,99 [0,93; 1,04], p=0,6262 RR: 1,00 [0,97; 1,04], p=0,8568	<b>Nicht quantifizierbar*</b> (Anhaltspunkt)
Endophthalmitis	Keine Ereignisse	<b>Nicht quantifizierbar*</b> (Anhaltspunkt)
Konjunktivaler Hyperämie-Score = 0 Alle Patienten: Tag 4 Tag 8 Tag 15  Subgruppe Diabetes: Tag 4 Tag 8 Tag 15	RR: 1,04 [0,98; 1,10], p=0,2342 RR: 0,97 [0,92; 1,01], p=0,1692 RR: 0,98 [0,95; 1,02], p=0,3503  <b>RR: 1,24 [1,05; 1,47], p=0,0102</b> RR: 1,00 [0,89; 1,12], p=0,9767 RR: 1,01 [0,95; 1,08], p=0,6619	<b>Subgruppe Diabetes:</b> <b>Gering</b> (Hinweis)
Okularer Symptom-Gesamtscore (TOSS) = 0 Tag 4 Tag 8 Tag 15	RR: 1,05 [0,97; 1,13], p=0,2563 RR: 0,99 [0,93; 1,06], p=0,8103 RR: 0,97 [0,92; 1,02], p=0,2836	Nicht belegt
Okularer Schmerz/Diskomfort-Score = 0 Tag 4 Tag 8 Tag 15	RR: 0,99 [0,95; 1,04], p=0,7179 RR: 0,99 [0,96; 1,03], p=0,7968 RR: 1,01 [0,97; 1,04], p=0,7276	Nicht belegt
Erfordernis einer Notfalltherapie	RR: 2,98 [0,31; 28,6], p=0,3188	Nicht belegt
<b>Nebenwirkungen</b>		
UE	RR: 1,09 [0,77; 1,55], p=0,6231	Nicht belegt
SUE	RR: 1,99 [0,37; 10,8], p=0,4163	Nicht belegt
Schwere UE	RD: 0,008 [-0,00; 0,02], p=0,0835	Nicht belegt
UE, das zum Abbruch der Studienbehandlung führte	RR: 1,33 [0,30; 5,89], p=0,7094	Nicht belegt
UE am operierten Auge	RR: 0,85 [0,55; 1,30], p=0,4552	Nicht belegt
UE am nicht operierten Auge	RR: 1,99 [0,18; 21,9], p=0,5662	Nicht belegt

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Lev/Dex vs. Tob/Dex Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens (Aussagekraft)
Anstieg des Augeninnendrucks Tag 4 Tag 8 Tag 15	RR: 0,99 [0,29; 3,41], p=0,9936 RR: 0,28 [0,06; 1,36], p=0,0924 RR: 1,99 [0,37; 10,8], p=0,4163	Nicht belegt
Abnahme der Sehschärfe	RR: 0,46 [0,16; 1,30], p=0,1326	Nicht belegt
Lokale Verträglichkeit, Gesamtbeurteilung Tag 4 Tag 8 Tag 15	MWD: 0,018 [-0,01; 0,04] MWD: -0,013 [-0,03; 0,01] MWD: 0,000 [-0,02; 0,02]	Nicht belegt
* Einstufung des Zusatznutzens auf Basis der Verkürzung der antibiotischen Behandlungsdauer, den damit verbundenen klinischen Vorteilen und reduzierten Risiken für Antibiotika-Resistenzen.		

Die Studie LEADER-7 zeigte, dass sowohl mit Lev/Dex als auch mit Tob/Dex bei den meisten erwachsenen Patienten nach Kataraktoperationen eine effektive Prävention und Behandlung von Entzündungen sowie eine effektive Prophylaxe von Entzündungen möglich ist. Levofloxacin bietet jedoch ein breiteres antibiotisches Profil als Tobramycin, was für Patienten, die eine entsprechende Prophylaxe benötigen, eine große Bedeutung hat. Mit Lev/Dex reicht bereits eine einwöchige postoperative Therapie regelhaft zur Infektionsprophylaxe aus, während mit Tob/Dex eine zweiwöchige Applikation erforderlich ist.

Das vorteilhaftere antibiotische Profil von Levofloxacin stellt zusammen mit der Verkürzung der antibiotischen Behandlungsdauer bei gleich effektiver Prophylaxe schwerwiegender postoperativer Komplikationen (Augenvorderkammerentzündung, Endophthalmitis) einen klinischen bedeutsamen Vorteil von Lev/Dex im Vergleich zur zVT dar (weniger Belastung der Patienten, Reduktion von Antibiotika-Resistenzen). Aufgrund dieser Vorteile, insbesondere wegen des antibiotischen Profils, wird ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für die Endpunkte Anzeichen einer Augenvorderkammerentzündung und Endophthalmitis abgeleitet.

Hinzu kommt ein **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen** für den Endpunkt konjunktivale Hyperämie in der Subgruppe der Patienten mit Diabetes mellitus, einer der Risikofaktoren für postoperative Endophthalmitis. Insgesamt lässt sich ein klinisch bedeutsamer Zusatznutzen von Lev/Dex ableiten, der sich auf der Basis der verfügbaren klinischen Daten jedoch nicht quantifizieren lässt. Für die Endpunktkategorie Morbidität liegt ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß **nicht quantifizierbar** vor (Aussagekraft: **Hinweis**).

Bei den weiteren Morbiditätsendpunkten (okularer Symptom-Gesamtscore [TOSS], okularer Schmerz/Diskomfort-Score, Erfordernis einer Notfalltherapie) sowie bei der Mortalität ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Für diese Endpunkte lässt sich folglich kein Zusatznutzen ableiten.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für Lev/Dex lässt sich kein Zusatznutzen ableiten.

Zusätzlich zeigte die Untersuchung der aktuellen Resistenzsituation okularer Isolate, dass zwischen den einzelnen für die postoperative Versorgung von ophthalmo-chirurgischen Patienten zur Verfügung stehenden Antibiotika erhebliche Unterschiede vorliegen. Insbesondere Levofloxacin zeichnete sich dabei durch ein vorteilhaftes antibiotisches Wirkprofil mit geringem Risiko für die Entwicklung von Resistenzen aus. Es ist wichtig, dass auch für die Ophthalmologie ein breites Angebot an Antibiotika zur Verfügung steht, um auf lokale Resistenzentwicklungen schnell und effektiv reagieren zu können. Nach 5. Kapitel § 5 Abs. 5 S. 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) soll bei der Bewertung von Antibiotika zusätzlich zur Verbesserung der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte die Resistenzsituation berücksichtigt werden. Für die Endpunktkategorie Resistenzsituation liegt ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß **nicht quantifizierbar** vor (Aussagekraft: **Anhaltspunkt**).

In der Gesamtbetrachtung aller Endpunktkategorien zeigen sich aufgrund der Verkürzung von antibiotischer und Gesamt-Behandlungsdauer, der Auswirkungen des vorteilhaften antibiotischen Profils von Levofloxacin auf die Endpunkte Anzeichen für eine Augenvorderkammerentzündung und Endophthalmitis, der Reduktion konjunktivaler Hyperämien bei Patienten mit Diabetes mellitus sowie der Betrachtung der Resistenzsituation bedeutsame patientenrelevante Vorteile von Lev/Dex, denen keinerlei Nachteile gegenüberstehen. Insgesamt liegt für Lev/Dex ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** vor.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

### **Kataraktoperation**

Eine operative Behandlung der Linsentrübung ist laut deutscher Leitlinie indiziert, wenn die Katarakt die Sehfunktion des Patienten beeinträchtigt und die Funktion nicht mehr ausreicht, um die individuellen Ansprüche (z. B. im Beruf, im Privatleben, speziell bei der Verkehrstauglichkeit) des Patienten zu erfüllen. Das ist insbesondere bei deutlicher Reduktion der Sehschärfe, erhöhter Blendungsempfindlichkeit oder herabgesetztem Dämmerungssehen der Fall. Weitere Indikationen für ein operatives Eingreifen sind zwingende medizinische Gründe wie Engwinkelsituation, Linsenquellung nach Trauma oder bei vitreoretinalen Eingriffen. Die Hornhaut reagiert auf den Operationsreiz regelmäßig mit einer Entzündungsreaktion und durch den Zugangsschnitt können außerdem Infektionserreger in das Auge eindringen und gefährliche intraokulare Infektionen bis hin zur infektiösen postoperativen Endophthalmitis verursachen.

### **Postoperative Behandlungsoptionen**

Die Ziele der postoperativen medikamentösen Behandlung ist einerseits die Behandlung und Prävention der postoperativen, durch den Operationsreiz induzierten Entzündungsreaktion am Auge und andererseits die Prävention und evtl. Behandlung von postoperativen okularen Infektionen. Gerade der Prävention von Entzündungen und Infektionen kommt für einen unproblematischen Verlauf der postoperativen Phase eine besonders große Bedeutung zu.

Mit der Gabe von antientzündlichen Medikamenten wird angestrebt, Entzündungen vorzubeugen und bei Entstehung deren Rückbildung zu beschleunigen und Beeinträchtigungen des Patienten zu verhindern oder zumindest zu reduzieren. Für diese Behandlung stehen zwei Medikamentenklasse mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zur Verfügung: Glukokortikoide und nicht-steroidale antientzündliche Arzneimittel (NSAID).

Bei der Auswahl eines geeigneten Antibiotikums zur Vorbeugung von Infektionen sollten die Grundsätze der antimikrobiellen Therapie wie die Begrenzung einer weiteren Zunahme

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

bakterieller Resistenzen, welche durch einen inadäquaten Einsatz von Antibiotika verursacht wird, berücksichtigt werden. Leitlinien betonen den gezielten Antibiotika-Einsatz, insbesondere im Falle von Breitbandantibiotika, um einer weiteren Zunahme der Entwicklung von Resistenzen entgegenzuwirken. Die Dauer der antibiotischen Infektions-Prävention nach Kataraktoperation sollte – auch um die Gefahr einer Resistenzentwicklung zu minimieren – auf das notwendige Minimum begrenzt werden.

**Charakterisierung der Zielpopulation**

Die Zielpopulation für die Augentropfenlösungs-Fixkombination Levofloxacin plus Dexamethason (Ducressa®) umfasst gemäß Zulassung erwachsene Patienten nach einer Kataraktoperation. Die Patienten im AWG von Ducressa benötigen regelmäßig postoperativ eine Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen sowie eine Vorbeugung von Infektionen. Grundsätzlich benötigen nicht alle Patienten, die wegen einer Katarakt operiert wurden, auch tatsächlich eine postoperative antibiotische Prophylaxe. Entsprechend den anerkannten Empfehlungen und Leitlinien zur angemessenen Antibiotika-Therapie, die gemäß Ducressa-Fachinformation zu berücksichtigen sind, handelt es sich bei der Zielpopulation von Ducressa um Patienten mit einem besonderen Risiko für Infektionen. In der Literatur werden als allgemeine demographische Risikofaktoren Alter und männliches Geschlecht aufgeführt, als krankheitsspezifische Risikofaktoren werden systemische Erkrankungen und Zustände wie Diabetes mellitus, Nierenerkrankungen oder Immunsuppression, aber auch ophthalmologische Beeinträchtigungen wie Blepharitis, Operationskomplikationen oder bestimmte Katarakt-Operationstechniken wie die extrakapsuläre Extraktion erwähnt.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Bei der postoperativen Nachsorge nach einer Kataraktoperation ist das primäre Ziel, präventiv die Entwicklung von Entzündungen und Infektionen zu verhindern und gleichzeitig bereits vorhandene oder sich entwickelnde Entzündungen und Infektionen schnell und effektiv zu lindern, so dass langfristige Schädigungen des Auges verhindert werden.

Für diese postoperative Prävention stehen eine Reihe von Antibiotika und verschiedene entzündungshemmende Medikamente aus den Substanzklassen der Steroide und der nicht-steroidalen antiinflammatorischen Arzneimittel zur Verfügung. Die Antibiotikagabe erfolgt dabei teilweise bereits während der Operation als intrakamerale Injektion und/oder postoperativ durch regelmäßige lokale Verabreichung antibiotikahaltiger Augentropfen. Ein prinzipielles Problem der modernen Antibiotikatherapie ist die Entwicklung von Resistenzen, von denen auch die intraokulare Anwendung nicht verschont blieb. Substanzen, die noch vor wenigen Jahren einen zuverlässigen Schutz boten, versagen immer häufiger.

**Therapeutischer Bedarf in der postoperativen Phase nach Kataraktoperationen**

In der aktuellen Situation ergibt sich für die postoperative Prävention und Behandlung von Entzündungen sowie die Prävention von Infektionen daher ein therapeutischer Bedarf

- für effektivere Breitbandantibiotika, die mehr potenzielle Erreger erfassen
- für die Einführung neuer Alternativen von Antibiotika zur topischen Anwendung am Auge wie z. B. Levofloxacin
- für die Umstellung auf neuere Antibiotika, um die immer häufigeren Resistenzen gegenüber älteren Antibiotika zu umgehen
- für eine Reduktion von Antibiotika-Resistenzen z. B. durch Vermeiden des Ausschleichens (Tapering) von Antibiotika. Tapering erhöht das Risiko von Resistenzentwicklungen.
- für eine Reduktion des Gehalts von Konservierungsmitteln in postoperativ angewendeten Augentropfenlösungen. Konservierungsmittel wie z. B. Benzalkoniumchlorid (BAK) können negative Auswirkungen auf die Augenoberfläche haben.
- für eine Verbesserung der Adhärenz durch Fix-Dosis-Kombinationen. Eine verbesserte Adhärenz erhöht den präventiven Effekt der Behandlung bei gleichzeitiger Reduktion des Risikos für Resistenzentwicklungen.
- für eine Verkürzung der Dauer der Antibiotikatherapie durch effektivere Antibiotika (geringere Zeit mit Infektionsrisiko, weniger Adhärenzprobleme, geringere Resistenzwahrscheinlichkeit). Es gibt keine überzeugende Rechtfertigung für eine Verlängerung der postoperativen antibiotischen Prophylaxe über die Phase der Wundheilung hinaus.

**Deckung des therapeutischen Bedarfs mit einer fixen Kombination aus Levofloxacin plus Dexamethason (Ducressa®)**

- Mit der fixen Kombination aus Levofloxacin plus Dexamethason (Ducressa®) steht eine effektive Breitbandantibiotikatherapie zur Verfügung, die mehr potentielle okuläre Erreger erfasst.
- Mit Levofloxacin wird ein effektives neues Breitbandantibiotikum für die Infektionsprophylaxe nach Kataraktoperation zur Verfügung gestellt.
- Die Umstellung der Infektionsprophylaxe auf ein neueres Antibiotikum wie Levofloxacin ermöglicht es, die immer häufigeren Resistenzentwicklungen okularer Pathogene gegenüber älteren Antibiotika zu umgehen.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Bei Anwendung der fixen Kombination von Levofloxacin plus Dexamethason besteht keine Notwendigkeit des Ausschleichens (Tapering). Dadurch wird das Risiko einer Antibiotika-Resistenzentwicklung vermindert.
- Levofloxacin plus Dexamethason (Ducressa®) enthält mit 0,05 mg/ml eine sehr geringe Konzentration an Benzalkoniumchlorid (BAK), die zusammen mit der kurzen Anwendungsdauer von 7 Tagen das Risiko negativer Auswirkungen von BAK auf die Augenoberfläche deutlich gegenüber anderen Augentropfen-Zubereitungen reduziert (Ducressa: 0,05 mg/ml; TobraDex; 0,1 mg/ml).
- Die Gabe der Medikation als Fix-Dosis-Kombination verbessert die Adhärenz. Das bedingt einen besseren präventiven Effekt der Behandlung bei gleichzeitiger Reduktion des Risikos für Resistenzentwicklungen.
- Die effektivere Antibiotikatherapie mit Levofloxacin verkürzt die Dauer der postoperativen Infektions-Prophylaxe um 50 % von bisher standardmäßig zwei Wochen auf eine Woche. Da es keine überzeugende Rechtfertigung für eine Verlängerung der antibiotischen Prophylaxe über die Phase der Wundheilung hinaus gibt, bedeutet das eine kürzere Zeit mit Infektionsrisiko, weniger Adhärenzprobleme und eine geringere Resistenzwahrscheinlichkeit bei mindestens gleich guter Infektions-Prophylaxe.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen und Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Erwachsenen	759.358 - 979.791
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen und Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Erwachsenen	Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen und Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Erwachsenen	Nicht quantifizierbar	759.358 - 979.791
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung**

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen und Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Erwachsenen	20,02 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

*Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
<b>Fixkombinationen</b>				
A	Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen und Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Erwachsenen	Tobramycin plus Dexamethason	Gesamtpopulation	15,38 €

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

A	Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen und Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Erwachsenen	Neomycinsulfat, Polymyxin-B-sulfat plus Dexamethason	Gesamtpopulation	16,67 €
<b>Freie Kombinationen</b>				
A	Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen und Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Erwachsenen	Dexamethason + Neomycinsulfat, Polymyxin-B-sulfat plus Gramicidin	Gesamtpopulation	28,30 €
A	Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen und Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Erwachsenen	Nepafenac + Neomycinsulfat, Polymyxin-B-sulfat plus Gramicidin	Gesamtpopulation	42,16 €
A	Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen und Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Erwachsenen	Ketorolac + Neomycinsulfat, Polymyxin-B-sulfat plus Gramicidin	Gesamtpopulation	31,28 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

Die folgenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Levofloxacin und Dexamethason wurden aus der aktuell gültigen Fachinformation von Ducressa<sup>®</sup> mit Stand September 2020 übernommen.

### Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

#### *Dosierung*

Nach dem Eingriff wird alle 6 Stunden ein Tropfen in den Bindehautsack eingeträufelt. Die Behandlungsdauer beträgt 7 Tage. Es soll darauf geachtet werden, dass die Therapie nicht vorzeitig abgebrochen wird.

Wird eine Dosis vergessen, soll die Behandlung wie vorgesehen mit der nächsten Dosis fortgesetzt werden.

Nach Abschluss einer einwöchigen Therapie mit Ducressa Augentropfen wird eine erneute Begutachtung des Patienten empfohlen, um die Notwendigkeit der weiteren Verabreichung von Kortikosteroid-Augentropfen als Monotherapie zu beurteilen. Die Behandlungsdauer kann von den Risikofaktoren des Patienten und dem Operationsergebnis abhängen und muss vom Arzt nach der Untersuchung mit einem Spaltlampenmikroskop und in Abhängigkeit vom Schweregrad des Krankheitsbildes festgelegt werden. Eine Nachbehandlung mit Steroid-Augentropfen darf normalerweise zwei Wochen nicht überschreiten. Es soll jedoch darauf geachtet werden, dass die Therapie nicht vorzeitig abgebrochen wird.

#### *Kinder und Jugendliche:*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ducressa wurde bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht untersucht. Es liegen keine Studien vor.

Ducressa wird nicht für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren empfohlen.

#### *Ältere Patienten:*

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*****Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nieren-/Leberfunktion***

Ducressa wurde bei Patienten mit eingeschränkter Nieren-/Leberfunktion nicht untersucht. Daher ist Ducressa bei diesen Patienten mit Vorsicht anzuwenden.

***Art der Anwendung***

Zur Anwendung am Auge.

Ein Tropfen soll in den lateralen Augenwinkel verabreicht werden, während am medialen Augenwinkel Druck ausgeübt wird, um den Abfluss der Tropfen zu verhindern.

Die Patienten sind anzuweisen, sich vor der Anwendung die Hände zu waschen und den Kontakt der Behältnisspitze mit dem Auge oder den umgebenden Strukturen zu vermeiden, da dies zu Verletzungen am Auge führen könnte.

Außerdem sind die Patienten darauf hinzuweisen, dass Augentropfen, die nicht ordnungsgemäß gehandhabt werden, mit Bakterien, die Augenentzündungen verursachen, kontaminiert werden können. Kontaminierte Lösungen können zu ernsthaften Schäden am Auge mit nachfolgendem Verlust des Sehvermögens führen.

Ein nasolakrimaler Verschluss durch Kompression der Tränenkanäle kann die systemische Absorption verringern.

Im Falle einer gleichzeitigen Behandlung mit anderen Augentropfen sollen mindestens 15 Minuten zwischen den einzelnen Anwendungen liegen.

**Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Levofloxacin oder andere Chinolone, gegen Dexamethason oder andere Steroide oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile;
- Herpes simplex, Keratitis, Varizellen und andere Viruserkrankungen der Hornhaut und Bindehaut;
- Mykobakterielle Infektionen des Auges, die unter anderem durch säurefeste Bakterien wie *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae* oder *Mycobacterium avium* verursacht werden;
- Pilzkrankungen der okulären Strukturen;
- Unbehandelte eitrige Augeninfektion.

## **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### ***Auswirkungen auf das Auge:***

Ducressa ist nur zur Verwendung am Auge bestimmt. Ducressa darf nicht subkonjunktival injiziert werden. Die Lösung darf nicht direkt in die Vorderkammer des Auges eingebracht werden.

Langfristiger Gebrauch kann eine Antibiotikaresistenz herbeiführen, die zu einer Überwucherung mit unempfindlichen Organismen, einschließlich Pilzen, führen kann. Im Falle einer Infektion sollte die Behandlung abgebrochen und eine alternative Therapie eingesetzt werden.

Wann immer es die klinische Einschätzung erfordert, sollte der Patient mit einer Vergrößerungshilfe untersucht werden, z. B. mit Spaltlampen-Biomikroskopie und gegebenenfalls mit Fluorescein-Färbung.

Eine längere Anwendung von topischen ophthalmischen Kortikosteroiden kann zu okulärer Hypertension/Glaukom führen. Dies ist jedoch unwahrscheinlich, wenn Ducressa für den empfohlenen Behandlungszeitraum (7 Tage) angewendet wird. In jedem Fall ist es ratsam, den Augeninnendruck häufig zu kontrollieren. Das Risiko einer kortikosteroidinduzierten Erhöhung des Augeninnendrucks ist bei prädisponierten Patienten (z. B. Diabetikern) erhöht.

Bei systemischer und topischer Anwendung von Kortikosteroiden kann es zu Sehstörungen kommen. Wenn bei einem Patienten Symptome wie verschwommenes Sehen oder andere Sehstörungen auftreten, sollte die Überweisung an einen Augenarzt in Betracht gezogen werden, um mögliche Ursachen abzuklären, die mit Komplikationen bei der Kataraktoperation, der Entwicklung eines Glaukoms oder seltenen Krankheiten wie der zentral-serösen Chorioretinopathie (ZSKR) zusammenhängen können, über die nach Anwendung systemischer und topischer Kortikosteroide berichtet wurde.

Topische ophthalmische Kortikosteroide können die Wundheilung der Hornhaut verlangsamen. Auch topische okuläre NSAID sind für eine verlangsamte oder verzögerte Wundheilung bekannt. Die gleichzeitige Anwendung von topischen okulären NSAID und Steroiden kann das Potenzial für Wundheilungsprobleme erhöhen.

Bei Erkrankungen, die eine Verdünnung der Hornhaut oder Sklera verursachen, ist bekannt, dass bei Anwendung topischer Kortikosteroide Perforationen auftreten.

### ***Systemische Wirkung***

Fluorchinolone konnten selbst nach einer einzigen Dosis mit Überempfindlichkeitsreaktionen in Verbindung gebracht werden. Wenn eine allergische Reaktion auf Levofloxacin auftritt, muss das Medikament abgesetzt werden.

Unter systemischer Fluorchinolonthherapie, einschließlich Levofloxacin, können Sehnenentzündungen und -risse auftreten, insbesondere bei älteren Patienten und solchen, die gleichzeitig mit Kortikosteroiden behandelt werden. Aus diesem Grund ist Vorsicht geboten

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

und die Behandlung mit Ducessa sollte bei den ersten Anzeichen einer Sehnenentzündung abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Cushing-Syndrom und/oder eine Nebennierensuppression können in Verbindung mit der systemischen Absorption von ophthalmischem Dexamethason nach einer intensiven oder langfristigen Behandlung von prädisponierten Patienten, einschließlich Kindern und Patienten, die mit CYP3A4 Inhibitoren (einschließlich Ritonavir und Cobicistat) behandelt wurden, auftreten. In diesen Fällen sollte die Behandlung schrittweise beendet werden.

***Wirkung auf das Immunsystem***

Längere Anwendung kann durch Unterdrückung der Immunantwort zu Sekundärinfektionen des Auges (bakterielle, virale oder fungale Infektionen) oder einer Verzögerung der Heilung führen. Dies wurde im Allgemeinen innerhalb einer 2-wöchigen Behandlung beobachtet. Darüber hinaus können topische okuläre Kortikosteroide Anzeichen und Symptome von Augeninfektionen durch opportunistische Mikroorganismen fördern, verschlimmern oder verdecken. Diese Erkrankungen treten bei einer kurzfristigen Kortikosteroidbehandlung, wie sie für Ducessa empfohlen wird, nur begrenzt auf.

***Sonstige Bestandteile******Benzalkoniumchlorid:***

Es liegen Berichte vor, dass Benzalkoniumchlorid Reizungen am Auge und trockene Augen hervorrufen und den Tränenfilm und die Hornhautoberfläche beeinträchtigen kann. Es sollte daher bei Patienten mit trockenen Augen und bei Patienten mit geschädigter Hornhaut mit Vorsicht angewendet werden. Bei längerer Anwendung sollten die Patienten überwacht werden.

Nach einer Kataraktoperation sollten Patienten während der gesamten Behandlungsdauer mit Ducessa keine Kontaktlinsen tragen.

**Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Da die maximalen Plasmakonzentrationen von Levofloxacin und Dexamethason nach okulärer Verabreichung mindestens 1000-mal niedriger sind als die nach oraler Standarddosierung festgestellten Konzentrationen, ist es unwahrscheinlich, dass klinisch relevante Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zur systemischen Anwendung auftreten.

Die gleichzeitige Einnahme von Probenecid, Cimetidin oder Ciclosporin mit Levofloxacin veränderte einige pharmakokinetische Parameter von Levofloxacin, jedoch nicht in einem klinisch signifikanten Ausmaß.

Die gleichzeitige Anwendung topischer Steroide und topischer NSAID kann das Potenzial für Wundheilungsprobleme erhöhen.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

CYP3A4-Inhibitoren (einschließlich Ritonavir und Cobicistat) können die Dexamethason-Clearance verringern, was zu verstärkter Wirkung führt. Die Kombination sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko von systemischen Kortikosteroid-Nebenwirkungen. In diesem Fall sollten die Patienten auf systemische Kortikosteroid-Wirkungen überwacht werden.

**Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit*****Schwangerschaft***

Es liegen keine oder nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Dexamethason und Levofloxacin bei Schwangeren vor. Kortikosteroide passieren die Plazenta. Eine längere oder wiederholte Anwendung von Kortikosteroiden während der Schwangerschaft wurde mit einem erhöhten Risiko für intrauterine Wachstumsverzögerung und niedrigerem Geburtsgewicht des Fötus sowie einem erhöhten Risiko für Bluthochdruck, vaskuläre Erkrankungen und Insulinresistenz im Erwachsenenalter in Verbindung gebracht. Säuglinge von Müttern, die während der Schwangerschaft erhebliche Dosen von Kortikosteroiden erhielten, sollten sorgfältig auf Anzeichen von Hypoadrenalismus beobachtet werden.

In Tierstudien mit Kortikosteroiden wurden Reproduktionstoxizität und teratogene Wirkungen (einschließlich Gaumenspalten; siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation) nachgewiesen.

Da eine relevante systemische Exposition nach Anwendung von Kortikosteroiden am Auge nicht ausgeschlossen werden kann, wird die Anwendung von Ducressa in der Schwangerschaft, insbesondere während der ersten drei Monate, nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung empfohlen.

***Stillzeit***

Systemisch verabreichte Kortikosteroide und Levofloxacin gehen in die Muttermilch über. Es liegen keine Daten vor, die darauf schließen lassen, ob Dexamethason in signifikanten Mengen, die beim Säugling eine klinische Wirkung hervorrufen können, in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es ist zu entscheiden, ob abgestillt wird oder die Behandlung mit Ducressa abgebrochen bzw. darauf verzichtet wird. Dabei sollte der Nutzen des Stillens für den Säugling und der Nutzen der Behandlung der Mutter berücksichtigt werden.

***Fertilität***

Systemisch verabreichte Kortikosteroide können die männliche und weibliche Fruchtbarkeit beeinträchtigen, indem sie die hormonelle Sekretion von Hypothalamus und Hypophyse sowie die Gametogenese in Testes und Ovar beeinflussen. Ob Dexamethason die menschliche Fruchtbarkeit nach okulärer Anwendung beeinträchtigt, ist nicht bekannt.

Levofloxacin hatte keinen negativen Einfluss auf die Fertilität von Ratten bei Expositionen, die deutlich über der maximalen Exposition des Menschen nach okulärer Verabreichung lagen.

**Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Wie bei allen Augentropfen können vorübergehend verschwommenes Sehen oder andere Seheinschränkungen die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Wenn Verschwommensehen auftritt, darf der Patient nicht am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen, bis diese Beeinträchtigung abgeklungen ist.

**Überdosierung**

Die Gesamtmenge an Levofloxacin und Dexamethason-21-Phosphat in einer Flasche Ducressa ist zu gering, um nach einem unabsichtlichen Verschlucken toxische Wirkungen hervorzurufen.

Im Falle einer topischen Überdosierung sollte die Behandlung abgebrochen werden. Bei anhaltender Reizung sollten die Augen mit sterilem Wasser gespült werden.

Die Symptomatik bei versehentlicher oraler Einnahme ist nicht bekannt. Der Arzt kann eine Magenspülung oder Erbrechen in Erwägung ziehen.