

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Levofloxacin/Dexamethason (Ducressa[®])

Santen GmbH

Modul 3A

*Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen und
Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit
Kataraktoperationen bei Erwachsenen*

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

Stand: 27.01.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	20
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	20
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	23
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	23
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	33
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	36
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	41
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	43
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	44
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	45
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	51
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	51
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	56
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	60
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	63
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	66
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	68
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	69
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	70
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	73
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	73
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	78
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	79
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	80
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	80
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	81
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	81
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	82
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	84

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Übersicht der Präparate innerhalb der Fixkombinationen hinsichtlich der Erfüllung des Anwendungsgebiets von Ducressa	12
Tabelle 3-2: Übersicht der lokalen antibiotischen Präparate innerhalb der freien Kombinationen hinsichtlich der Erfüllung des Anwendungsgebiets von Ducressa	13
Tabelle 3-3: Übersicht der antiphlogistischen Präparate innerhalb der freien Kombinationen hinsichtlich der Erfüllung des Anwendungsgebiets von Ducressa	14
Tabelle 3-4: 1-Jahres Prävalenz der Katarakt auf Basis von hochgerechneten AOK Abrechnungsdaten	38
Tabelle 3-5: 1-Jahres-Prävalenz der Katarakt in Deutschland - Gesamtbevölkerung - geschlechtsspezifisch	38
Tabelle 3-6: 1-Jahres-Prävalenz der Katarakt in Deutschland - Gesamtbevölkerung ≥ 18 Jahre - altersspezifisch	39
Tabelle 3-7: Anzahl Kataraktoperationen zwischen 2011 und 2017 in Deutschland	40
Tabelle 3-8: Berechnung der mittleren jährlichen Steigerungsrate von Kataraktoperationen	40
Tabelle 3-9: Entwicklung der Anzahl der Kataraktoperationen in Deutschland von 2021 bis 2025	41
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	41
Tabelle 3-11: Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	42
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	43
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	52
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54
Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	60
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	64
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	65
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	66
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)	67

Tabelle 3-21: Maßnahmen zur Risikominimierung aus dem EU Risk-Management-Plan..... 80

Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 82

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3-1: Schematische Darstellung des Vorgehens bei Phakoemulsifikation (Porela-Tiihonen 2016a)	25
Abbildung 3-2: Erkrankungsrisiko für Grauer Star (Katarakt), differenziert nach Alter und Geschlecht (RKI 2017).....	37

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAO	American Academy of Ophthalmology
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
AWG	Anwendungsgebiet
BAK	Benzalkoniumchlorid
BDOC	Bundesverband Deutscher OphthalmoChirurgen e.V.
BVA	Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.
CME	Zystoides Makulaödem
DGII	Deutsche Gesellschaft für Intraokularlinsen-Implantation, interventionelle und refraktive Chirurgie
DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	European Public Assessment Report
ESCRS	Europäische Gesellschaft für Katarakt & Refraktive Chirurgie (European Society of Cataract & Refractive Surgery)
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IPOE	Infektiöse postoperative Endophthalmitis
IU	International Unit
NICE	National Institute for Clinical Excellence
NSAID	Nicht-steroidale antientzündliche Arzneimittel
OCT	Optische Kohärenztomographie
OECD	Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PCO	Hintere Kapselfibrose (Posterior Capsule Opacification)
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SUN	Standardization of Uveitis Nomenclature
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZSKR	Zentral-seröse Chorioretinopathie
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. 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.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für das vorliegende Anwendungsgebiet von Levofloxacin und Dexamethason „Ducressa Augentropfenlösung ist indiziert zur Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen, und zur Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Erwachsenen“ (Santen 2020c) ist eine Kombination aus einer

lokalen antibiotischen Therapie (Cefuroxim, Polymyxin-B/Neomycin/Gramicidin, Tobramycin¹, Gentamicin¹, Neomycin¹) 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 (G-BA 2020).

Unter Berücksichtigung des Anwendungsgebiets gemäß der jeweiligen Fachinformation sind innerhalb der vom G-BA genannten zVT folgende Fixkombinationen bzw. freie Kombinationen im Anwendungsgebiet (AWG) von Ducressa und somit spezifisch auch für den präventiven Einsatz zur Vorbeugung von Entzündungen und Infektionen zugelassen:

Fixkombination

- Tobradex[®] Augentropfen (Tobramycin plus Dexamethason): „Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen und Vorbeugung von Infektionen in Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren.“ (Novartis 2019)
- ISOPTO-MAX[®] Augentropfen bzw. Augensalbe (Neomycin sulfat, Polymyxin-B-sulfat plus Dexamethason): „Entzündungen des vorderen Augenabschnittes, die der Behandlung mit einem Corticoid bedürfen und bei denen gleichzeitig eine durch Polymyxin-B- und/oder Neomycinempfindliche Erreger verursachte Infektion des äußeren Auges vorliegt oder die Gefahr einer bakteriellen Infektion besteht, z. B. postoperativ zur Kontrolle immunologischer Prozesse und zur Infektionsprophylaxe, periphere Keratitis, Blepharitis, Verätzungen.“ (Novartis 2017)

Freie Kombination

Eine freie Kombination aus einer lokalen antibiotischen Therapie:

- Polyspectran[®] Augentropfen (Polymyxin-B-sulfat, Neomycinsulfat, Gramicidin): „Bakterielle Infektionen des äußeren Auges (einschließlich Anhangsgebilde) mit Polymyxin-B-, Gramicidin- bzw. Neomycin-empfindlichen Erregern sowie Infektionsprophylaxe, z. B. nach Operationen, peripherer Keratitis, Blepharitis, Verätzungen.“ (Infectopharm 2019)

in Kombination mit einer antiphlogistischen Mono- bzw. Kombinationstherapie:

- Dexa EDO[®] Augentropfen (Dexamethason): „Schwere nicht infektiöse akute und chronische Entzündungen des äußeren und inneren Auges, wie z. B. Uveitis, Iridozyklitis, Iritis und Zyklitis, Skleritis und Episkleritis, phlyktänuläre Keratokonjunktivitis, nichteitrige Bindehautentzündung wie schwere allergische,

¹ Nur in fixer Kombination mit Dexamethason

katarrhalische und Frühjahrskonjunktivitiden. Zur postoperativen Entzündungshemmung.“ (Mann 2019a)

oder

- DEXA OPHTAL sine Augentropfen (Dexamethason): „Schwere nicht infektiöse akute und chronische Entzündungen des äußeren und inneren Auges, wie z. B. Uveitis, Iridozyklitis, Iritis und Zyklitis, Skleritis und Episkleritis, phlyktänuläre Keratokonjunktivitis, nichteitrige Bindehautentzündung wie schwere allergische, katarrhalische und Frühjahrskonjunktivitiden. Zur postoperativen Entzündungshemmung.“ (Mann 2019b)

oder

- DEXA OPHTAL Augentropfen (Dexamethason): „Zur Glukokortikosteroid-Behandlung von nichtinfektiösen akuten und chronischen entzündlichen Erkrankungen des vorderen Augenabschnittes, z. B. postoperativ zur Kontrolle immunologischer Prozesse, periphere Keratitis, Iritis, Iridozyklitis, Verätzungen.“ (Winzer 2018)

oder

- NEVANAC[®] Augentropfen (Nepafenac): „Prophylaxe und Behandlung postoperativer Schmerz- und Entzündungszustände bei Kataraktoperationen.“ (Novartis 2018a, 2018b)

oder

- ACULAR[®] Augentropfen (Ketorolac): „Prophylaxe und Therapie nicht-infektiöser postoperativer Entzündungen des Auges nach Kataraktextraktionen, mit oder ohne gleichzeitige Implantation einer intraokularen Linse.“ (Allergan Pharmaceuticals 2019)

oder

- Ketorolac Micro Labs Augentropfen (Ketorolac): „Prophylaxe und Therapie nicht-infektiöser postoperativer Entzündungen des Auges nach Kataraktextraktionen, mit oder ohne gleichzeitiger Implantation einer intraokularen Linse.“ (Micro Labs 2019)

oder

- KetoVision Augentropfen (Ketorolac): „Prophylaxe und Reduktion von Entzündungen und damit verbundenen Symptomen nach einer Augenoperation.“ (OmniVision 2016)

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. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

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 (G-BA 2020):

„Für das vorliegende Anwendungsgebiet hat der G-BA folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

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, Tobramycin¹, Gentamicin¹, Neomycin¹) 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“

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 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 Anwendungsgebiet entsprechen.“ (G-BA 2020)

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 (Barry 2013).

Eine Übersicht der jeweiligen AWG der einzelnen Präparate innerhalb der zVT hinsichtlich der Erfüllung der Kriterien „Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen“, „Vorbeugung von Infektionen“ und „nach Augenoperation“ gemäß AWG von Ducressa ist für die Fixkombinationen in Tabelle 3-1 und für die freien Kombinationen in Tabelle 3-2 und Tabelle 3-3 dargestellt.

Auf Basis dieser Kriterien erfüllen bei den Fixkombinationen die Präparate Tobradex[®] Augentropfen (Tobramycin plus Dexamethason) und ISOPTO-MAX[®] Augentropfen bzw.

Augensalbe (Dexamethason, Neomycin sulfat, Polymyxin-B-sulfat) vollumfänglich das AWG von Duressa (Novartis 2017, 2019).

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[®] Augentropfen (Polymyxin-B-sulfat, Neomycinsulfat, Gramicidin) das Kriterium der Vorbeugung von Infektionen nach einer Augenoperation gemäß AWG von Duressa (Infectopharm 2019), siehe Tabelle 3-2. Bei den antiphlogistischen Mono- oder Kombinationstherapien erfüllen die Dexamethason Präparate DEXA EDO[®] Augentropfen, DEXA-OPHTHAL Augentropfen, DEXA-OPHTHAL sine Augentropfen, das Nepafenac Präparat NEVANAC[®] Augentropfen und die Ketorolac Präparate ACULAR[®] Augentropfen, Ketorolac Micro Labs Augentropfen und KetoVision Augentropfen das Kriterium der Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen nach einer Augenoperation gemäß AWG von Duressa (Allergan Pharmaceuticals 2019; Mann 2019a, 2019b; Micro Labs 2019; Novartis 2018a, 2018b; OmniVision 2016; Winzer 2018), siehe Tabelle 3-3.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-1: Übersicht der Präparate innerhalb der Fixkombinationen hinsichtlich der Erfüllung des Anwendungsgebiets von Ducressa

Präparat	Anwendungsgebiet	Erfüllung der Kriterien			
		Vorbeugung von Entzündungen	Behandlung von Entzündungen	Vorbeugung von Infektionen	Nach Augenoperation
Tobramycin plus Dexamethason					
TOBRADEX®	Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen und Vorbeugung von Infektionen in Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren.	ja	ja	ja	ja
Gentamicin plus Dexamethason					
DEXAGENT-Ophthal®	Infektionen des vorderen Augenabschnittes mit Gentamicin-empfindlichen Erregern, z. B. bakterielle Entzündungen von Bindehaut, Hornhaut – ohne Epitheldefekt – und des Lidrandes, die eine stark entzündliche Reaktion aufweisen. Allergische, superinfizierte Entzündungen der Bindehaut und des Lidrandes.	nein	ja	nein	ja
DEXA GENTAMICIN®	Entzündung des vorderen Augenabschnittes, bei denen gleichzeitig eine durch Gentamicin-empfindliche Erreger verursachte Infektion vorliegt oder die Gefahr einer bakteriellen Infektion besteht. Superinfizierte, allergische Entzündungen der Bindehaut und des Lidrandes.	nein	ja	ja	ja
DEXAMYTREX®	Infektionen des vorderen Augenabschnittes mit Gentamicin-empfindlichen Erregern, z. B. bakterielle Entzündungen von Bindehaut, Hornhaut – ohne Epitheldefekt – und des Lidrandes, die eine stark entzündliche Reaktion aufweisen. Allergische, superinfizierte Entzündungen der Bindehaut und des Lidrandes.	nein	ja	nein	ja
Neomycin plus Dexamethason					
DISPADEX®	Infektionen des vorderen Augenabschnittes verursacht durch Neomycin empfindlichen Erregern, z.B. bakterielle Konjunktivitis, die gleichzeitig einer Glucocorticoid-Behandlung bedürfen.	nein	ja	ja	ja
Neomycin, Polymyxin-B plus Dexamethason					

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

ISOPTO-MAX®	Entzündungen des vorderen Augenabschnittes, die der Behandlung mit einem Corticoid bedürfen und bei denen gleichzeitig eine durch Polymyxin-B- und/oder Neomycinempfindliche Erreger verursachte Infektion des äußeren Auges vorliegt oder die Gefahr einer bakteriellen Infektion besteht, z. B. postoperativ zur Kontrolle immunologischer Prozesse und zur Infektionsprophylaxe, periphere Keratitis, Blepharitis, Verätzungen.	ja	ja	ja	ja
-------------	--	----	----	----	----

Tabelle 3-2: Übersicht der lokalen antibiotischen Präparate innerhalb der freien Kombinationen hinsichtlich der Erfüllung des Anwendungsgebiets von Ducressa

Präparat	Anwendungsgebiet	Erfüllung der Kriterien			
		Vorbeugung von Entzündungen	Behandlung von Entzündungen	Vorbeugung von Infektionen	Nach Augenoperation
Cefuroxim					
APROKAM®	Antibiotische Prophylaxe der postoperativen Endophthalmitis nach Kataraktoperation.	n.a.	n.a.	ja	nein
XIMARACT®	Antibiotische Prophylaxe der postoperativen Endophthalmitis nach Kataraktoperation.	n.a.	n.a.	ja	nein
Polymyxin-B					
POLY-SPECTRAN®	Bakterielle Infektionen des äußeren Auges (einschließlich Anhangsgebilde) mit Polymyxin-B-, Gramicidin- bzw. Neomycinempfindlichen Erregern sowie Infektionsprophylaxe, z. B. nach Operationen, peripherer Keratitis, Blepharitis, Verätzungen.	n.a.	n.a.	ja	ja

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-3: Übersicht der antiphlogistischen Präparate innerhalb der freien Kombinationen hinsichtlich der Erfüllung des Anwendungsgebiets von Ducressa

Präparat	Anwendungsgebiet	Erfüllung der Kriterien			
		Vorbeugung von Entzündungen	Behandlung von Entzündungen	Vorbeugung von Infektionen	Nach Augenoperation
Diclofenac					
DICLO-VISION sine®	Zur Behandlung postoperativer Entzündungssymptome nach einer Staroperation.	nein	ja	n.a.	ja
DICLOFENAC Devatis®	Zur Vorbeugung postoperativer Entzündungen nach Kataraktoperationen.	ja	nein	n.a.	ja
DIFEN UD®	Präoperative Anwendung und Behandlungsbeginn: - zur Aufrechterhaltung der Pupillenerweiterung (Mydriasis) bei operativen Eingriffen. - zur Behandlung postoperativer Entzündungssymptome, z.B. nach Staroperationen oder Laserbehandlungen. - zur Vorbeugung (Prophylaxe) von Veränderungen am Augenhintergrund (zystoides Makulaödem). - nach Kataraktoperationen.	nein	ja	n.a.	ja
VOLTAREN ophtha (sine)®	Zur Behandlung postoperativer Entzündungssymptome, z. B. nach Staroperationen oder Laserbehandlungen (präoperativer Behandlungsbeginn); Zur Prophylaxe von Veränderungen am Augenhintergrund (zystoides Makulaödm) nach (Katarakt-) Staroperationen (präoperativer Behandlungsbeginn)	nein	ja	n.a.	ja
Nepafenac					
NEVANAC®	Prophylaxe und Behandlung postoperativer Schmerz- und Entzündungszustände bei Kataraktoperationen.	ja	ja	n.a.	ja
Indometacin					
Keine Präparate	-	-	-	-	-

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Ketorolac					
ACULAR®	Prophylaxe und Therapie nicht-infektiöser postoperativer Entzündungen des Auges nach Kataraktextraktionen, mit oder ohne gleichzeitiger Implantation einer intraokularen Linse	ja	ja	n.a.	ja
KETOROLAC Micro Labs®	Prophylaxe und Reduzierung von Entzündungen und damit verbundenen Symptomen nach einer Kataraktoperation	ja	ja	n.a.	ja
KETOVISION®	Prophylaxe und Reduktion von Entzündungen und damit verbundenen Symptomen nach einer Augenoperation	ja	ja	n.a.	ja
Flurbiprofen					
OCUFLUR®	- Zur Vermeidung einer Miosis während operativer Eingriffe. - Entzündungen nach Lasertrabekuloplastik. - Entzündungen des vorderen Augenabschnittes nach Augenoperationen.	nein	ja	n.a.	ja
Rimexolon					
Keine Präparate	-	-	-	-	-
Dexamethason					
DEXA EDO®	Schwere nicht infektiöse akute und chronische Entzündungen des äußeren und inneren Auges, wie z. B. Uveitis, Iridozyklitis, Iritis und Zyklitis, Skleritis und Episkleritis, phlyktänuläre Keratokonjunktivitis, nichteitriges Bindehautentzündung wie schwere allergische, katarrhalische und Frühjahrskonjunktividen. Zur postoperativen Entzündungshemmung.	ja	ja	n.a.	ja
DEXAFLUID®	Zur Kortikosteroidbehandlung von nichtinfektiösen, entzündlichen Erkrankungen der Bindehaut, der Hornhaut und des vorderen Augenabschnittes	nein	ja	n.a.	nein
DEXAFLUID sine®	Zur Steroidbehandlung von nichtinfektiösen, entzündlichen Erkrankungen der Bindehaut, der Hornhaut und des vorderen Augenabschnittes, auch Allergien, Reizungen, Verbrennungen und Verätzungen.	nein	ja	n.a.	nein
DEXAGEL, Augengel	Horn- und Bindehautentzündungen.	nein	ja	n.a.	nein

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

	Entzündungen im Innern des Auges (Iritis, Iridozyklitis, Uveitis). Die Entzündung darf nicht infektiös bedingt sein. Das Hornhautepithel muss intakt sein.				
DEXAGEL, Augentropfen	Nicht-bakterielle Horn- und Bindehautentzündungen ohne Epitheldefekt sowie Entzündungen im Innern des Auges (Iritis, Iridozyklitis, Uveitis).	nein	ja	n.a.	nein
DEXAMETHASON Augensalbe	1. Schwere nichtinfektiöse entzündliche sowie allergische Erkrankungen des vorderen Augenabschnittes wie- Konjunktivitis – Keratitis – Episkleritis – Skleritis - Uveitis anterior (Iritis/Iridozyklitis) - Uveitis intermedia (Pars-plana-Syndrom) 2. Zur Abschwächung entzündlicher Lokalreaktionen nach Operationen (z. B. Keratoplastik, Linsenimplantation) 3. Verätzungen und Verbrennungen	nein	ja	n.a.	nein
DEXA-OPHTAL	Zur Glukokortikosteroid-Behandlung von nichtinfektiösen akuten und chronischen entzündlichen Erkrankungen des vorderen Augenabschnittes, z. B. postoperativ zur Kontrolle immunologischer Prozesse, periphere Keratitis, Iritis, Iridozyklitis, Verätzungen.	ja	ja	n.a.	ja
DEXA-OPHTAL sine	Schwere nicht infektiöse akute und chronische Entzündungen des äußeren und inneren Auges, wie z. B. Uveitis, Iridozyklitis, Iritis und Zyklitis, Skleritis und Episkleritis, phlyktänuläre Keratokonjunktivitis, nichteitriges Bindehautentzündung wie schwere allergische, katarrhalische und Frühjahrskonjunktividen. Zur postoperativen Entzündungshemmung.	ja	ja	n.a.	ja
DEXAPOS COMOD	Zur Behandlung von schweren nichtinfektiösen Entzündungen des Auges, wie schwere Allergien der Augen, schwere entzündliche Erkrankungen der Bindehaut, Entzündungen der Hornhaut und des vorderen Augenabschnittes; Reizzustände nach Operationen.	nein	ja	n.a.	ja
DEXA SINE	Zur Kortikosteroidbehandlung von nichtinfektiösen entzündlichen Erkrankungen der Bindehaut, der Kornea und des vorderen Augenabschnittes.	nein	ja	n.a.	nein
DEXA SINE SE	Zur Steroidbehandlung von nichtinfektiösen, entzündlichen Erkrankungen der Bindehaut, der Hornhaut und des vorderen Augenabschnittes, auch Allergien, Reizungen, Verbrennungen und Verätzungen.	nein	ja	n.a.	nein

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

ISOPTO-DEX	Zur Behandlung von nichtinfektiösen entzündlichen Erkrankungen der Bindehaut, der Cornea und des vorderen Augenabschnittes	nein	ja	n.a.	nein
MONODEX	Zur Behandlung von nicht-infektiösen, entzündlichen Erkrankungen, die den vorderen Bereich des Auges betreffen.	nein	ja	n.a.	nein
SPERSADEX	Zur Glucocorticosteroidbehandlung von schweren nichtinfektiösen akuten entzündlichen Erkrankungen der Bindehaut, der Hornhaut und des vorderen Augenabschnittes (z.B. Iritis, Iridozyklitis). Bei schweren allergischen Konjunktividen. Spersadex Augentropfen wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern ab 3 Jahren.	nein	ja	n.a.	nein
Fluorometholon					
EFFLUMIDEX	Nichtbakterielle oder allergische Entzündungen des vorderen Augenabschnittes. Nichtbakterielle Entzündungen nach Operationen.	nein	ja	n.a.	ja
FLUOROPOS	Zur lokalen Behandlung von nicht erregerbedingten entzündlichen Erkrankungen des vorderen Augenabschnittes, wie z. B. allergische Konjunktivitis, Keratitis parenchymatosa, akute Iritis, Iridozyklitis, postoperative Reizzustände.	nein	ja	n.a.	ja
Prednisolon					
INFLANEFRAN	Symptomatische Behandlung schwerer nicht infektiöser, entzündlicher Erkrankungen des Auges, z. B. schwere allergische Konjunktivitis, schwere und mittelschwere Konjunktivitis vernalis, Keratoconjunktivitis scrophulosa, Acne-rosacea-Keratits, Keratitis parenchymatosa, Keratitis disciformis; symptomatische Behandlung von Uveitis, Iritis, Iridocyclitis; Verminderung postoperativer entzündlicher Erscheinungen, z. B. nach Katarakt-Operation.	nein	ja	n.a.	ja
PREDNI POS 0,5%	Symptomatische Behandlung schwerer nicht infektiöser, entzündlicher Erkrankungen des Auges, z. B. schwere allergische Konjunktivitis, schwere und mittelschwere Konjunktivitis vernalis, Keratoconjunktivitis scrophulosa, Acne rosacea-Keratits, Keratitis parenchymatosa, Keratitis disciformis	nein	ja	n.a.	ja
PREDNI POS 1%	Zur symptomatischen Behandlung von unspezifischen, nichtinfektiösen, entzündlichen Erkrankungen des Auges. Weiterhin: Zur Verminderung postoperativer und posttraumatischer entzündlicher Erscheinungen (z. B. nach Keratoplastik, Katarakt-,	nein	ja	n.a.	ja

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

	Glaukom und Schieloperationen); prä- und postoperativ zur Vermeidung von Reizzuständen durch Laserbehandlung; sympathische Ophthalmie).				
PREDNIFLUID	Bei Erwachsenen zur kurzzeitigen symptomatischen Behandlung schwerer nicht infektiöser, entzündlicher Erkrankungen des vorderen Augenabschnittes, z. B. Uveitis anterior, Verminderung postoperativer entzündlicher Erscheinungen, z. B. nach Katarakt-Operation.	nein	ja	n.a.	ja
PREDNI-OPHTAL	Zur symptomatischen Behandlung unspezifischer entzündlicher Erkrankungen des Auges, d. h. – der vorderen Augenabschnitte (z. B. allergische Konjunktivitis, allergische Blepharitis, Episkleritis, Skleritis, Keratitis, Hornhautrandgeschwüre (gleichzeitige Antibiotikagabe erforderlich)), – der mittleren Augenabschnitte (z. B. Iritis, Iridocyclitis, Uveitis anterior, Zyklitis) und – der hinteren Augenabschnitte (z. B. Uveitis posterior, Retinitis, Chorioretinitis, Chorioiditis (gleichzeitige Antibiotikagabe oder ggf. antivirale Therapie), Neuritis nervi optici sowie – nach Verätzungen und Verbrennungen und Hornhautverletzungen und – nach stumpfen Augenverletzungen (z. B. Augapfelprellungen). Weiterhin – zur Minderung postoperativer und posttraumatischer entzündlicher Erscheinungen (z. B. nach Keratoplastik, Katarakt-, Glaukom- und Schieloperationen); prä- und postoperativ zur Vermeidung von Reizzuständen durch Laserbehandlung; bei sympathischer Ophthalmie; bei Zoster ophthalmicus (unter gleichzeitiger antiviraler Therapie, nach strenger Indikationsstellung und unter sorgfältiger Kontrolle).	nein	ja	n.a.	ja
PREDNISOLON	1. Zur lokalen Behandlung schwerer nichtinfektiöser entzündlicher sowie allergischer Erkrankungen des vorderen Augenabschnittes wie – schwere allergische Conjunctivitis, schwere und mittelschwere Conjunctivitis vernalis, schwere allergische Blepharitis.	nein	ja	n.a.	ja

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

	<ul style="list-style-type: none"> – Keratitiden wie Acne-rosacea-Keratitis, interstitielle Keratitis (Keratitis parenchymatosa) – schwere Episkleritis, Skleritis. – Uveitis anterior (Iritis, Iridozyklitis, Zyklitis). <p>2. Nach Verätzungen, Verbrennungen und Hornhautverletzungen sowie zur Verminderung postoperativer Erscheinungen.</p>				
ULTRACORTEN OL	Zur symptomatischen Behandlung bei nicht infektiösen, entzündlichen Erkrankungen des Auges	nein	ja	n.a.	ja
ULTRACORTEN OL	Gegen Entzündungen und Allergien des Auges bei Erwachsenen: <ul style="list-style-type: none"> - Nicht-infektiöse allergische Bindehautentzündung - Bindehautentzündung im Frühjahr (Conjunctivitis vernalis) - Nicht-infektiöse Hornhautentzündung - Entzündungen der mittleren Augenhaut, Regenbogenhaut bzw. Ziliarkörper (Uveitis, Iritis und Iridocyclitis) 	nein	ja	n.a.	nein
Loteprednoletabonat					
LOTEMAX	Zur Behandlung postoperativer Entzündungen nach chirurgischen Eingriffen am Auge	nein	ja	n.a.	ja

Die zVT wird in dem vorliegenden Dossier durch die Fixkombination Tobramycin plus Dexamethason als Studienkomparator in der pivotalen Studie LEADER-7 umgesetzt (Bandello 2020).

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 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Informationen zu Abschnitt 3.1.2 wurden der Beratungsanfrage (Santen 2020a), der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch (G-BA 2020), der Fachinformation von Ducressa (Santen 2020c), den jeweiligen Fachinformationen der im Anwendungsgebiet von Ducressa zugelassenen fixen und freien Kombinationen (Allergan Pharmaceuticals 2019; Infectopharm 2019; Mann 2019a, 2019b; Micro Labs 2019; Novartis 2017, 2018a, 2018b, 2019; OmniVision 2016; Winzer 2018) und der Publikation der Studie LEADER-7 (Bandello 2020) entnommen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Allergan Pharmaceuticals 2019. Fachinformation ACULAR® 5 mg/ml Augentropfen: Stand: November 2019. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/006310>, abgerufen am: 02.11.2020.

2. Bandello F., Coassin M., Di Zazzo A. et al. 2020. *One week of levofloxacin plus dexamethasone eye drops for cataract surgery: an innovative and rational therapeutic strategy*. Eye (London, England) 0 (0), S. 0.
3. Barry P., Cordovés L. und Gardner S. 2013. *ESCRS Guidelines for Prevention and Treatment of Endophthalmitis Following Cataract Surgery: Data, Dilemmas and Conclusions*. Verfügbar unter: <https://www.es CRS.org/downloads/Endophthalmitis-Guidelines.pdf>, abgerufen am: 22.07.2020.
4. Dr. Mann Pharma (Mann) 2019a. *Fachinformation Dexa EDO®: Stand: September 2019*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/004502>, abgerufen am: 02.11.2020.
5. Dr. Mann Pharma (Mann) 2019b. *Fachinformation Dexa-Ophtal sine® 1,3 mg/ml Augentropfen: Stand: September 2019*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020815>, abgerufen am: 02.11.2020.
6. Dr. Winzer Pharma GmbH (Winzer) 2018. *Fachinformation DEXA OPHTAL®: Stand: November 2018*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/012029>, abgerufen am: 02.11.2020.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-195. Levofloxacin und Dexamethason zur Behandlung von Entzündungen sowie zur Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen*.
8. Infectopharm GmbH (Infectopharm) 2019. *Fachinformation Polyspectran® Tropfen: Stand: März 2019*. Verfügbar unter: <https://infectopharm-docs.com/docs/fi-polyspectran-tropfen.pdf>, abgerufen am: 02.11.2020.
9. Micro Labs GmbH (Micro Labs) 2019. *Fachinformation Ketorolac Micro Labs 5 mg/ml Augentropfen, Lösung: Stand: Oktober 2019*. Verfügbar unter: https://www.gelbe-liste.de/produkte/Ketorolac-Micro-Labs-5-mg-ml-Augentropfen-Loesung_1081498, abgerufen am: 02.11.2020.
10. Novartis Pharma GmbH (Novartis) 2017. *Fachinformation ISOPTO-MAX®: Stand: Mai 2017*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/004077>, abgerufen am: 02.11.2020.
11. Novartis Pharma GmbH (Novartis) 2018a. *Fachinformation NEVANAC® 1 mg/ml Augentropfensuspension: Stand: August 2018*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/013997>, abgerufen am: 02.11.2020.
12. Novartis Pharma GmbH (Novartis) 2018b. *Fachinformation NEVANAC® 3 mg/ml Augentropfensuspension: Stand: August 2018*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021686>, abgerufen am: 02.11.2020.
13. Novartis Pharma GmbH (Novartis) 2019. *Fachinformation TOBRADEX®: Stand: August 2019*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/009429>, abgerufen am: 02.11.2020.

14. OmniVision GmbH (OmniVision) 2016. *Fachinformation: KetoVision® 5 mg/ml Augentropfen, Lösung: Stand: Mai 2016.* Verfügbar unter: https://www.gelbe-liste.de/produkte/KetoVision-5-mg-ml-Augentropfen-Loesung_540506/fachinformation, abgerufen am: 02.11.2020.
15. Santen GmbH (Santen) 2020a. *Anlage I zum 5. Kapitel – Anforderungsformular für eine Beratung. Levofloxacin und Dexamethason.*
16. Santen Oy (Santen) 2020c. *Fachinformation Ducressa 1 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung. Stand September 2020.*

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Kataraktoperationen gehören zu den häufigsten operativen Eingriffen überhaupt (Porela-Tiihonen 2016). Aufgrund des steigenden Anteils älterer Menschen an der deutschen Bevölkerung ist in den kommenden Jahren eher mit einer weiteren Zunahme der Zahl dieser Operationen zu rechnen. Damit nimmt auch die Bedeutung einer wirksamen und sicheren postoperativen Nachbehandlung für die meist älteren Patienten weiter zu. Diese Nachbehandlung umfasst in der Regel die Gabe von entzündungshemmenden und antibiotischen Substanzen. Insbesondere bei älteren Patienten und bei Risikopatienten ist eine prophylaktische Antibiotikatherapie angezeigt.

Katarakt

Unter einer Katarakt (grauer Star) versteht man eine Trübung der Augenlinse, die zu Einschränkungen des Sehvermögens und insbesondere der Sehschärfe führt (DOG 2012b). Auch andere Sehqualitäten sind häufig beeinträchtigt, beispielsweise besteht oft eine erhöhte Blendempfindlichkeit bei einer Katarakt (Kohnen 2009). Da die Lichtdurchlässigkeit der Augenlinse bei vielen Menschen mit zunehmendem Alter, sind von dieser Sehstörung vor allem ältere Menschen betroffen (Cataracta senilis, Alterskatarakt) (Kohnen 2009). Den jahrelangen, langsam progredienten Prozess bemerken die Betroffenen oft lange nicht. Die Alterskatarakt wird deshalb selten im Frühstadium diagnostiziert, sondern in der Regel erst, wenn die Einschränkung der Sehleistung bereits evident ist.

Die Beaver-Dam-Eye-Study berichtete aus den USA über eine Häufigkeit von Katarakten mit einem Visus $\leq 0,63$ bei 14,3 % der 65-74 alten Männer und bei 23,5 % der Frauen dieser Altersklasse (DOG 2012b). Ab einem Lebensalter von 75 Jahren beobachteten die US-Amerikaner bei 38,8 % der Männer und bei 45,9 % der Frauen eine Katarakt.

Sekundäre Formen

Neben der häufigsten Ursache einer reinen Alterserscheinung kann eine Katarakt auch die Folge anderer Augenerkrankungen sein, beispielsweise durch Uveitis, Netzhautablösungen, sehr starker Myopien oder vitreoretinale Erkrankungen (Cataracta complicata) (DOG 2012b). Auch Strahlen (Röntgen, ultraviolette Strahlen), systemische Erkrankungen (z. B. Diabetes mellitus, Tetanie, Myotonie, Hauterkrankungen, Morbus Wilson) oder die Anwendung von

Medikamenten wie z. B. die längere Einnahme von Kortikosteroiden können die Struktur der Augenlinse verändern, dadurch die Lichtdurchlässigkeit beeinträchtigen und somit die Ursache für eine Katarakt sein.

Pathophysiologisch liegt – unabhängig von den Ursachen – der Augensentrübung eine Störung der Anordnung der Kristallinproteine der Linse zugrunde. Insbesondere Lanosterin ist für die Lichttransparenz der Linse von großer Bedeutung (Barnes 2017).

Behandlungsziele

Bei beginnender Katarakt wird so lange wie möglich versucht, die Sehschärfe mit konservativen optischen Mitteln zu erhalten und zu verbessern. Da jedoch die Katarakt in der Regel progredient verläuft und konservative Behandlungen diesen Prozess kaum beeinflussen können, ist es wichtig, rechtzeitig den geeigneten Operationszeitpunkt festzulegen. Letztendlich lässt sich die funktionelle Beeinträchtigung nur operativ durch Implantation einer intraokularen Kunstlinse zufriedenstellend korrigieren.

Die Operation hat neben der möglichst optimalen Besserung der Sehfunktion zum Ziel, die Eigenständigkeit des Patienten zu sichern und seine Lebensqualität nachhaltig zu verbessern (DOG 2012b). Weitere Behandlungsziele sind die Behebung von Komplikationen (Engwinkel, Linsenquellungen) sowie die Verbesserung der Augenhintergrund-Diagnostik, um andere alters- oder krankheitsassoziierte Augenerkrankungen wie z. B. Makuladegenerationen oder diabetische Retinopathien besser erkennen und beurteilen zu können.

Operation

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 (DOG 2012b). 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 Kataraktoperation erfolgt in der Regel unter örtlicher Betäubung z. B. mit Tropfanästhesie oder auch mit Infiltrationsanästhesie (Retrobulbäranästhesie) (Lundström 2012). Eine Allgemeinnarkose ist nur in Ausnahmefällen erforderlich. Für diese Operation stehen neben der traditionellen, heute kaum noch durchgeführten manuellen extrakapsulären Kataraktextraktion zwei moderne, minimal-invasive Verfahren, die Phakoemulsifikation und der Femtosekundenlaser, zur Verfügung.

Kataraktoperationen werden heutzutage in Deutschland in der Regel ambulant durchgeführt (Kohnen 2009). Lediglich in komplizierten Fällen, wenn beispielsweise Begleiterkrankungen wie Entzündungen, Glaukom oder Netzhauterkrankungen vorliegen, erfolgt der Eingriff stationär.

Phakoemulsifikation

Bei dem seit mehr als 40 Jahren üblichen konventionellen Verfahren, der Phakoemulsifikation, handelt es sich um eine hoch standardisierte Operation. Die Hornhaut des Auges wird inzidiert und die Linsenkapsel zirkulär geöffnet (Day 2016; Vetter 2019). Der sehr kleine Zugangsschnitt ist lediglich etwa 2 bis 3 mm lang (Abbildung 3-1). Anschließend werden Kern und Rinde der Augenlinse durch eine mit Ultraschall angeregte Kanüle zertrümmert und die Linsenreste abgesaugt. Seitliche und hintere Linsenkapsel werden belassen. Die zu implantierende eingerollte Kunstlinse wird dann durch den Zugangsschnitt in den leeren Kapselsack geschoben, wo sie sich entfaltet und die natürliche Augenlinse ersetzt.

Alle diese Operationsschritte erfolgen manuell und sind jeweils vom erfolgreichen Abschluss des vorausgegangenen Schrittes abhängig.

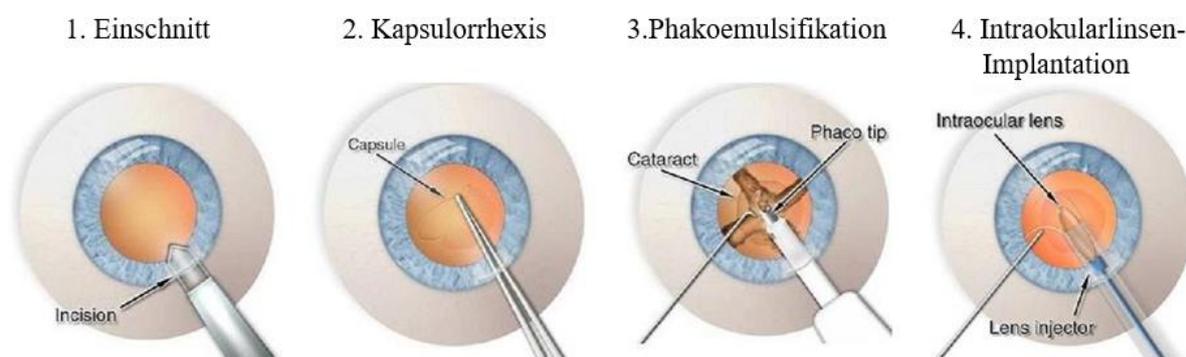


Abbildung 3-1: Schematische Darstellung des Vorgehens bei Phakoemulsifikation (Porela-Tiihonen 2016)

Femtosekundenlaser

Der Femtosekundenlaser hat zu einem Innovationssprung in der Katarakt-Chirurgie geführt, weil mehr als die Hälfte der erforderlichen Operationsschritte automatisiert werden können (Hornhautinzision, Kapsulotomie, Linsenfragmentierung) (Vetter 2019). Bei der Kataraktoperation mit dem Femtosekundenlaser erfolgt die Öffnung der Linsenkapsel mit Hilfe der Laserenergie (Day 2016). Anschließend wird die Linse per Laser fragmentiert und verflüssigt. Die Steuerung des Lasers erfolgt durch optische Kohärenztomographie (OCT), was ein sehr präzises Vorgehen weitgehend ohne Beeinträchtigung des umliegenden Gewebes ermöglicht. Wie bei der Phakoemulsifikation wird anschließend eine faltbare Kunstlinse in den Kapselsack implantiert.

Da lediglich die Entfernung der fragmentierten kristallinen Linse und die Insertion der Kunstlinse händisch erfolgen, ermöglicht der Femtosekundenlaser ein sehr präzises und schonendes Vorgehen. Das Verfahren erleichtert deshalb die Wundheilung, schont das umliegende Gewebe, die Linse lässt sich intraokular genauer zentrieren und die Sehleistung wird potentiell verbessert (Day 2016).

Manuelle extrakapsuläre Kataraktextraktion

Bei diesem Verfahren erfolgt die Operation händisch ohne Unterstützung durch Laser oder Ultraschall. Es sind größere, ungenauere Schnitte nötig (etwa 7 mm lang), um die Linse als Ganzes entfernen zu können (Encyclopedia of Surgery 2020). Der lange Schnitt muss anschließend vernäht werden. Dabei verkrümmt sich die Hornhaut, so dass die Sehleistung bis zur vollständigen Verheilung beeinträchtigt ist.

Die Risiken dieses Verfahrens sind höher als bei Phakoemulsifikation oder Verwendung des Femtosekundenlasers (Astigmatismus, längere Heilungsdauer, mehr postoperative Entzündungen). Aus diesen Gründen wird die manuelle extrakapsuläre Kataraktextraktion heute nur noch in Ausnahmefällen durchgeführt.

Nachsorge

Da die Einführung der neueren Operationsverfahren wie Phakoemulsifikation oder Femtosekundenlaser eine weniger intensive Kataraktchirurgie ermöglicht, werden heute die weitaus meisten Patienten nach der Operation nicht mehr stationär im Krankenhaus behandelt. In der Regel treten während der postoperativen Phase wenig Ereignisse und Komplikationen auf (Roberts 2019). Aber auch die weniger intensive Kataraktoperation verursacht regelmäßig (AAO 2016) einen starken Entzündungsreiz (Irritation), erhöht das Risiko für Augeninfektionen und kann zusätzlich Hornhauttraumata und Augentrockenheit verursachen, die zu Symptomen wie Schmerzen, Brennen, Stechen, Fremdkörpergefühl, Juckreiz und Blendung führen. Die Inzidenz der okulären Irritation in den ersten postoperativen Stunden kann bis zu 98 % betragen (Dell 2011).

Der Kontrolle der postoperativen Entzündungsreaktion kommt deshalb eine große Bedeutung zu, auch weil eine inadäquat kontrollierte Entzündung das Risiko für Komplikationen wie Synechien, Hornhautödem, Progression eines präexistenten Glaukoms, postoperative Schmerzen oder zystoidem Makulaödem (CME) erhöht (Juthani 2017). Nach Phakoemulsifikation berichteten etwa ein Drittel der Patienten über Schmerzen während der ersten postoperativen Stunden (Porela-Tiihonen 2016).

Nach der Operation wird meist das Auge mit einem Verband abgedeckt, der in der Regel schon am folgenden Tag wieder entfernt werden kann. Zusätzlich sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen, eine Infektionsprophylaxe mit Antibiotika und eine Behandlung mit entzündungshemmenden Arzneimitteln zur Vorbeugung und Therapie postoperativer Entzündungen erforderlich (AAO 2016; Barry 2013).

Kontrolluntersuchungen, Diagnostik

Basis der postoperativen Kontrolle nach Kataraktoperation ist die Spaltlampenuntersuchung. Mit Hilfe von gebündeltem Licht wird ein optischer Schnitt durch die durchsichtigen Gewebe des Auges gelegt und das Bild mit einer vorgeschalteten Linse vergrößert (Baur 2016). Auf diese Weise werden Veränderungen der Gewebestruktur, Trübungen und Narben sichtbar. Solche Kontrolluntersuchungen sind nach Kataraktoperationen wichtig, um die Rückbildung

der postoperativen Entzündung zu dokumentieren und um rechtzeitig Anzeichen für sich entwickelnde infektiöse Prozesse zu erfassen.

Bei der Untersuchung nach Kataraktoperationen wird insbesondere auf Anzeichen von Entzündungen wie Flare oder Zellen in der Vorderkammer geachtet (Jabs 2005). Beim Flare handelt es sich um ein optisches Phänomen des Kammerwassers in der vorderen Augenkammer. Das Kammerwasser ist normalerweise farblos und so transparent wie Wasser. Enthält es jedoch bestimmte Proteine, wird das Licht in unterschiedliche Richtungen reflektiert, so dass es zu einer Lichtstreuung kommt. Dieses Phänomen wird auch Tyndall-Effekt genannt und beruht auf einer Trübung des Kammerwassers. Das bedeutet, dass das Kammerwasser mehr Protein als normal enthält und gilt als Zeichen für eine Entzündung. In den meisten Fällen werden zusätzlich inflammatorische Zellen im Kammerwasser gefunden. Der Kammerwasser-Flare wird entsprechend der Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Arbeitsgruppe in Schweregrade eingeteilt (Jabs 2005).

Zusätzlich empfiehlt die SUN-Arbeitsgruppe die Klassifikation des Schweregrades auf der Basis der Zahl der Zellen in der Augenvorderkammer in einem 1 mm mal 1 mm Feld im großem Feld im Spaltstrahl durchzuführen (Jabs 2005).

Postoperative Risiken

Kataraktoperationen werden zwar sehr häufig durchgeführt und gehören zur Routine der ophthalmologischen Chirurgie, die Inzision von Hornhaut und Linsenkapsel stellt jedoch ein mit Risiken und potentiellen Komplikationen behaftetes Trauma dar. 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 (IPOE) verursachen. Weitere Risiken sind Kapselrisse, Kapselproliferationen, die Ruptur der hinteren Kapsel mit möglichen folgendem Glaskörperverlust oder Schädigungen der empfindlichen hinteren Hornhaut-Epithelzellschicht.

Kapselriss

Eine intakte, glatte Eröffnung des Kapselsacks ist für eine sichere Phakoemulsifikation mit konsekutiver intraokularer Linsenimplantation von großer Bedeutung (Marques 2006). Ein diskontinuierlicher Schmittrand der vorderen Linsenkapsel als Folge der Kapseleröffnung kann zu Komplikationen führen, die eine Erweiterung bis zur hinteren Kapsel, Glaskörperverlust, postoperative Dislokationen von Linsenfragmenten und Veränderungen der Lokalisation der implantierten Linse umfassen. Die Häufigkeit derartiger Komplikation bei Phakoemulsifikation wird in der Literatur allerdings mit weniger als 1 % angegeben (Marques 2006).

Hintere Kapselproliferation (PCO)

Die postoperative Fibrose der hinteren Linsenkapsel, auch Nachstar genannt, gehört zu den häufigsten Komplikationen nach einer Kataraktoperation (AAO 2016). Die PCO führt zu einer langsamen fortschreitenden Linsenkapsel-Trübung mit konsekutiver Abnahme der Sehfunktion. Die 10-Jahresinzidenz bei Patienten unter 65 Jahre wird in der Literatur mit bis

zu 37 % angegeben, bei Älteren werden 10-Jahresraten von etwa 20 % berichtet (AAO 2016). In der Literatur wird diskutiert, dass Dexamethason durch Inhibition der TGF- β 2-induzierten Zellmigration zur Vorbeugung der PCO beitragen könnte (Yao 2012).

Zystoides Makulaödem (CME)

Das zystoide Makulaödem (CME) ist mit einer Inzidenz von 1-2 % die häufigste Ursache einer reduzierten Sehschärfe nach unkomplizierter Kataraktoperation (COS 2008; Kohnen 2009). Zu den Risikofaktoren zählen u.a. der Operationstyp, inflammatorische Mediatoren, die Integrität der hinteren Kapsel, Hypertonie und Diabetes. Oft heilt das CME spontan wieder ab.

Intraokularer Druck

Ein erhöhter intraokularer Druck tritt nach unkomplizierter Kataraktoperation vor allem während der ersten sechs Stunden postoperativ auf. Die Ursachen sind wahrscheinlich multifaktoriell (COS 2008). Außerdem kann es bei einer lokalen Behandlung des Auges mit Kortikosteroiden zu einer Steigerung des Augeninnendrucks kommen. Wegen dieser Nebenwirkung sollte eine Kortikosteroid-Behandlung nicht länger als notwendig durchgeführt werden.

Hornhaut

Bei der Phakoemulsifikation kann es zu einer mechanischen Schädigung der empfindlichen hinteren Hornhautendothelschicht kommen und dadurch die Pumpfunktion des Hornhautendothels beeinträchtigt werden. In der Folge wird der Hornhaut nicht mehr ausreichend Wasser entzogen und es kann sich ein Hornhautödem entwickeln (COS 2008). Um diese Komplikation zu vermeiden, sollte die intraoperative Belastung der Hornhaut (z. B. durch Phakoemulsifikationsenergie oder mechanische Turbulenzen) so gering wie möglich gehalten werden.

Infektionen

Nach einer Kataraktoperation ist das Risiko für postoperative Augeninfektionen erhöht. Besondere patientenassoziierte Risikofaktoren für Infektionen, so eine große polnische Untersuchung, die mehr als 1.000.000 Kataraktoperationen analysierte, sind höheres Alter, Typ2 Diabetes mellitus und männliches Geschlecht (Nowak 2019). Gemäß einer Analyse des malaiischen Kataraktregisters sind männliches Geschlecht und Nierenerkrankungen besondere Risikofaktoren (Wai 2018). Das erhöhte Risiko bei Männern könnte mit einer differentiellen okularen Flora zusammenhängen, während bei Niereninsuffizienz eine verminderte Funktion des angeborenen Immunsystems sowie ein erhöhtes Risiko für Infektionen durch vaskuläre Zugänge vorliegt.

Infektiöse postoperative Endophthalmitis

Besonders gefürchtet ist die infektiöse postoperative Endophthalmitis (IPOE), einen durch Bakterien, Pilze oder in seltenen Fällen Parasiten ausgelösten schweren infektiösen Prozess im Augeninneren während der perioperativen Periode (Barry 2013). Die infektiösen Erreger können dabei von der Augenoberfläche des Patienten selbst stammen, was in der Mehrheit der Fälle nach Kataraktoperationen der Fall ist. Das Infektionsrisiko wird darüber hinaus durch

kontaminierte chirurgische Instrumente oder Materialien (z. B. Spüllösung), Operationskomplikationen, verzögerte Wundheilung und präoperative Blepharitis oder Entzündungen des Augenlids gesteigert.

Zu den IPOE-Risikofaktoren zählen ein Alter über 80 Jahre, die ambulante Operationsdurchführung in privaten Praxen, nicht ausreichende Erfahrung des Operateurs, eine Ruptur der hinteren Kapsel, Immunsuppression, eine bakterielle Besiedlung der intraokularen Linse und perioperative bakterielle Kontaminationen (COS 2008). Dagegen senken eine Desinfektion des Operationsbereiches mit Povidon-Jod fünf Minuten präoperativ, sowie präoperative (topische), intraoperative (intrakameral, subkonjunktival) sowie postoperative Antibiotika das Risiko (COS 2008).

Die IPOE ist zwar glücklicherweise eine sehr seltene Komplikation der Kataraktchirurgie (zwischen 0,1 % und 0,2 %) (Behndig 2013), wegen der hohen Zahl an Kataraktoperationen ist die absolute Zahl der Fälle jedoch hoch genug, um die IPOE als ein signifikantes Problem der öffentlichen Gesundheit einzustufen. Die potenziell schwerwiegenden Folgen jeder einzelnen IPOE erfordern deshalb intensive präventive Anstrengungen zur Vermeidung dieser Komplikation. Der bei einem großen Teil der Betroffenen vorliegende Sehverlust und die daraus resultierenden Beeinträchtigungen sind oft schwer und irreversibel. Hinzu kommt, dass Kataraktoperationen häufig bei älteren Personen, d. h. der Population mit dem größten IPOE-Risiko, durchgeführt werden.

Häufigste IPOE-Verursacher sind grampositive Erreger wie koagulasenegative Staphylokokken, *Staphylococcus aureus*, β -hämolytische Streptokokken, *Streptococcus pneumoniae*, α -hämolytische Streptokokken einschließlich *S. mitis* und *S. salivarius*, gramnegative Bakterien wie *Pseudomonas aeruginosa* und Pilze (Candidas, Aspergillus, Fusarium) (Barry 2013). In einer Cochrane-Analyse wurde ermittelt, dass die überwiegende Mehrheit der IPOE durch *Staphylococcus epidermidis* und andere koagulasenegative Staphylokokken, die häufig auf der Augenoberfläche gefunden werden, verursacht wird (Gower 2017). Außerdem wurde berichtet, dass einige seltenere gramnegative Organismen sowie Streptokokken mit einem besonders ungünstigen Behandlungsergebnis assoziiert sind (Gower 2017). Dabei sind Augenlider und Bindehäute die häufigsten Infektionsquellen. Es wird angenommen, dass die Erreger von diesen Bereichen aufgrund der chirurgischen Inzision in die vordere Kammer eindringen können.

In der Regel beginnt eine IPOE Stunden bis wenige Tage nach der Kataraktoperation (Gower 2017). In 80 % der Fälle entwickelt sie sich innerhalb von sechs Wochen postoperativ. Charakteristische Symptome sind reduzierte Sehschärfe, Schwellung und Rötung der Augenlider, Rötung der Bindehäute, Trübung der Hornhaut aufgrund eines Ödems, eine gesteigerte Zellzahl in der vorderen Augenkammer mit oder ohne Eiteransammlung (Hypopyon). Bei der Untersuchung werden in der Regel auch Entzündungs-/Infektionsanzeichen im Bereich von Glaskörper und Netzhaut registriert. Auch bei adäquater Behandlung einer IPOE können häufig Langzeiteinschränkungen des Sehvermögens nicht vermieden werden. Bei etwa der Hälfte der Patienten lässt sich die Sehschärfe auch mit Therapie nicht auf Visus 0,5 oder besser, das entspricht Lesefähigkeit, wiederherstellen. Häufig

haben beinahe ein Drittel der Patienten nach Behandlung lediglich eine Sehschärfe schlechter als 0,1, was einer deutlichen Sehminderung entspricht.

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 eventuell 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 (Gower 2017).

Antiinflammatorische Prävention/Therapie

Nach der Kataraktoperation kommt es häufig zu Entzündungsreaktionen im Auge (Juthani 2017). Der Schweregrad der Entzündung variiert bei den einzelnen Patienten, die Entzündungsreaktion beeinträchtigt jedoch die meisten Patienten, verzögert ihre Erholung und kann in Einzelfällen auch zu suboptimaler Sehleistung führen. Außerdem erhöht eine unzureichend kontrollierte postoperative Entzündungsreaktion das Risiko für weitere Komplikationen wie anteriore oder posteriore Synechien (z. B. Verklebungen von Iris mit der Hornhaut oder der Linsenkapsel), Hornhautödem, Progression eines vorbestehenden Glaukoms, postoperative Schmerzen oder zystoides Makulaödem.

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) (Juthani 2017). Beide Behandlungsoptionen wurden in einer Cochrane-Analyse der vorliegenden klinischen Vergleichsstudien als gleichwertig eingestuft (Juthani 2017).

In Europa ist Dexamethason das am häufigsten nach Kataraktoperationen eingesetzte steroidale antiinflammatorische Arzneimittel (Porela-Tiihonen 2016). Die notwendige Dauer einer postoperativen Entzündungshemmung nach Kataraktchirurgie ist nicht abschließend definiert. Angaben zur Dauer der postoperativen Steroidtherapie finden sich in einer Erhebung der kanadischen Ophthalmologischen Gesellschaft (Ong-Tone 2012). Danach gaben die Kanadier in beinahe der Hälfte der Fälle (47 %) vier Wochen lang postoperativ Steroide, 20 % der Patienten erhielten diese Medikamente drei Wochen und bei 15 % der kanadischen Katarakt-Patienten waren es zwei Wochen.

Demgegenüber zeigen die Ergebnisse der Studie LEADER-7, die eine fixe Augentropfen-Kombination aus Dexamethason und Levofloxacin (Ducressa®) mit einer fixen Augentropfen-Kombination aus Dexamethason plus Tobramycin verglich, dass für die überwiegende Zahl der Patienten (mehr als 85 %) eine einwöchige Dexamethason-Gabe nach Kataraktoperation ausreichend ist (Bandello 2020). In dieser Studie bildete sich die postoperative Entzündung bei den meisten Patienten innerhalb von einer Woche komplett zurück, so dass eine weitere Fortsetzung der Steroid-Therapie als überflüssig und sogar potentiell schädlich anzusehen ist.

Lediglich bei einer Minderheit der Patienten von weniger als 15 % bestand die Notwendigkeit, die Steroidtherapie über die Dauer von einer Woche hinaus weiter durchzuführen.

Prävention und Behandlung von Infektionen

Die perioperative Anwendung von Antibiotika hat zum Ziel, die potentielle mikrobielle Kontaminationsrate zu reduzieren und damit Infektionen vorzubeugen. Bei topischer Anwendung penetrieren Antibiotika durch die Augenoberfläche und gelangen in das Kammerwasser in der vorderen Augenkammer.

Grundsätzlich stehen für die okulare perioperative Verabreichung von Antibiotika bei Kataraktoperationen zur Prävention der IPOE mehrere Optionen zur Verfügung (Barry 2013):

- Intrakamerale, intraokulare Administration, d. h. das Antibiotikum wird bereits intraoperativ direkt in das Auge injiziert.
- Subkonjunktivale Antibiotika-Injektion (als Alternative zur intrakameralen Injektion)
- Topische Antibiotika-Gabe in Form regelmäßig applizierter Augentropfen
- Systemische Antibiotika-Gabe
- Intravitreale Antibiotika-Injektion (zur IPOE-Behandlung)

Bei der Auswahl des geeigneten Antibiotikums sollten die Grundsätze der antimikrobiellen Therapie wie die Begrenzung einer weiteren Zunahme bakterieller Resistenzen, welche durch einen inadäquaten Einsatz von Antibiotika verursacht wird, berücksichtigt werden (Bundesministerium für Gesundheit 2015; WHO 2015). Die Leitlinien der European Society of Cataract and Refractive Surgeons (ESCRS) betonen ebenfalls die Bedeutung des gezielten Antibiotika-Einsatzes, insbesondere im Falle von Breitbandantibiotika, um einer weiteren Zunahme der Entwicklung von Resistenzen entgegenzuwirken (Barry 2013).

Wie eine ESCRS-Untersuchung ergab, unterscheiden sich die Maßnahmen zur Vorbeugung von Infektionen während und nach Kataraktoperationen in den einzelnen europäischen Ländern deutlich (Behndig 2013). Während die präoperative Antisepsis des periokularen Bereichs mit Povidon-Iod allgemein üblich ist, haben sich deutlich differenzierte peri- und postoperative antibiotische Prophylaxe-Protokolle etabliert (Behndig 2013), die sich auch zwischen Nordamerika und Europa beträchtlich unterscheiden. Während in Nordamerika primär Fluorchinolone der vierten Generation eingesetzt werden (Porela-Tiihonen 2016), umfassen die in Europa häufig verwendeten Antibiotikaklassen Aminoglykoside, Cephalosporine, Fluorchinolone und Chloramphenicol (Behndig 2013). Außerdem werden in Europa regional unterschiedliche Administrationsrouten bevorzugt (topisch, intraokular, subkonjunktival, intravenös). Die ESCRS empfiehlt zur Prophylaxe der infektiösen postoperativen Endophthalmitis (IPOE) die intrakamerale Gabe von Cefuroxim während der Operation (Barry 2013). Dieses Vorgehen hat sich jedoch insbesondere in Deutschland nicht durchgesetzt (Behndig 2013).

Eine aktuelle Cochrane-Analyse zeigte, dass die prophylaktische Gabe von Antibiotika nach Kataraktoperation die Häufigkeit postoperativer bakterieller Infektionen reduzieren kann (Gower 2017). Insbesondere die Inzidenz der besonders gefürchteten infektiösen IPOE lässt sich durch die postoperative Antibiotikaphylaxe auf deutlich unter 1 % verringern (zwischen 0,1 % und 0,2 %) (Behndig 2013).

Resistenzentwicklung

Die wichtigsten bakteriellen Pathogene, die nach einer Kataraktoperation eine IPOE verursachen können, sind laut ESCRS koagulasenegative Staphylokokken, *Staphylococcus aureus*, Streptokokken (β -hämolytische Streptokokken, *S. pneumoniae*, α -hämolytische Streptokokken einschließlich *S. mitis* und *S. salivarius*), Enterokokken sowie gramnegative Bakterien wie z. B. *Pseudomonas aeruginosa* (Behndig 2013).

Aktuell berichten vor allem ostasiatische Autoren über zunehmende Resistenzentwicklungen von Erregern aus okularen Isolaten gegenüber häufig angewendeten Antibiotika. Eine chinesische Studie zeigte statistisch signifikante Rückgänge der Empfindlichkeit okularer Isolate (für alle Bakterien zusammen) gegenüber Tobramycin, Cefazolin, Ceftazidim und Chloramphenicol (Lin 2019). Eine taiwanesische Studie fand bei Patienten mit Kataraktoperationen in okularen Isolaten vor allem koagulasenegative Staphylokokken (Lin 2017). Diese Staphylokokken waren gegenüber Fluorchinolonen wie beispielsweise Levofloxacin empfindlicher als gegenüber Tobramycin (Lin 2017). Die Autoren betonen die erheblichen Resistenzentwicklungen von Staphylokokken gegenüber Tobramycin in Taiwan und sehen Tobramycin nicht mehr als Erstlinien-Option für die postoperative ophthalmologische Infektions-Prophylaxe (Lin 2017). Auch Duan et al. berichteten 2016 über eine höhere Empfindlichkeit von bakteriellen Endophthalmitis-Erregern gegenüber Levofloxacin als gegenüber Tobramycin oder Chloramphenicol (Duan 2016).

Die Wichtigkeit, einer Resistenzentwicklung entgegen zu wirken, zeigt sich auch dadurch, dass der G-BA bei der Bewertung von Antibiotika die Resistenzsituation berücksichtigt (G-BA 2020b).

Behandlungsdauer

Die Dauer der antibiotischen Infektions-Prävention nach Kataraktoperation sollte – auch um die Gefahr einer Resistenzentwicklung zu minimieren – auf das notwendige Minimum begrenzt werden. Eine einwöchige Dauer einer topischen Infektionsprophylaxe, wie sie mit Levofloxacin nach Kataraktoperation möglich und ausreichend ist, wurde deshalb vom BfArM als ausreichend angesehen (BfArM 2017). Eine solche Behandlung sei bis zum Abschluss der Heilung der epithelialen Oberfläche erforderlich, was typischerweise nicht länger als eine Woche dauert.

Fixe Kombinationen von Antibiotika und entzündungshemmenden Arzneimitteln

Da die postoperative Versorgung nach der Kataraktoperation regelhaft aus einer topischen, entzündungshemmenden und einer antibakteriellen medikamentösen Therapie besteht, liegt es nahe, beide Komponenten, das Kortikosteroid als wirksame entzündungshemmende

Maßnahme und das Antibiotikum als präventive Maßnahme gegen Infektionen, in Form einer Augentropfenlösungs-Fixkombination zu verabreichen. Arzneimitteltherapien in Form von Fixkombinationen verbessern die ordnungsgemäße Verabreichung der Arzneimittel, erhöhen die Adhärenz, verringern das Risiko einer ungenauen Dosierung und sind für den Patienten einfacher durchzuführen.

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation für die Augentropfenlösungs-Fixkombination Levofloxacin plus Dexamethason (Ducressa®) umfasst gemäß Zulassung erwachsene Patienten nach einer Kataraktoperation (Santen 2020b). Die Patienten im AWG von Ducressa benötigen regelmäßig postoperativ eine Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen sowie eine Vorbeugung von Infektionen. Der G-BA merkt hierzu an: „Da eine postoperative antibiotische Therapie zur Vorbeugung einer Infektion im Zuge einer Kataraktoperation nicht grundsätzlich angezeigt ist, wird davon ausgegangen, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet eine antibiotische Therapie angezeigt ist“ (G-BA 2020a). Der G-BA betont mit dieser Aussage, dass nicht alle Patienten, die wegen einer Katarakt operiert wurden, auch tatsächlich eine postoperative antibiotische Prophylaxe benötigen. Die Prophylaxe-Population wird zwar nicht weiter spezifiziert, doch entsprechend den anerkannten Empfehlungen und Leitlinien zur angemessenen Antibiotika-Therapie, die gemäß Ducressa-Fachinformation zu berücksichtigen sind (Santen 2020b), handelt es sich hierbei um Patienten mit einem besonderen Risiko für Infektionen. In der Literatur werden allgemeine demographische Risikofaktoren wie Alter und männliches Geschlecht, 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 (Nowak 2019; Wai 2018). Es liegt jedoch nur wenig Evidenz zur Reduktion der Endophthalmitis durch eine postoperative antibiotische Prophylaxe vor, was zumindest teilweise auch mit der Tatsache zusammenhängt, dass eine postoperative Antibiotikagabe nach Kataraktoperationen in vielen Ländern wie z. B. dem Vereinigten Königreich zur Guten klinischen Praxis gehört (NICE 2017).

Somit ist eine Quantifizierung der Patienten mit vorliegenden Risikofaktoren nicht möglich, weshalb die Anzahl der GKV-Patienten in Abschnitt 3.2.4 die beste Annäherung an die Zielpopulation von Ducressa darstellt.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Dank der Entwicklung fortgeschrittener, minimal-invasiver chirurgischer Verfahren wie Phakoemulsifikation und Femtosekundenlaser sowie der Implantation moderner faltbarer intraokularer Kunstlinsen haben sich heute in Ländern mit hoch entwickelten Gesundheitssystemen wie z. B. Deutschland sehr sichere Kataraktoperationsmethoden, die den Operationsreiz auf das notwendige Minimum begrenzen, durchgesetzt (Day 2016). Diese modernen Verfahren ermöglichen es außerdem, die überwiegende Mehrzahl der Kataraktoperationen ambulant durchzuführen. Trotz dieser Fortschritte in Richtung minimal-invasive Chirurgie stellt jedoch jeder Eingriff am Auge nach wie vor einen starken Reiz für die sehr empfindlichen okularen Gewebe dar und bedeutet darüber hinaus erheblichen Stress für den Gesamtorganismus. Diese Aspekte sind prä- und intraoperativ sowie während der postoperativen Nachsorge zu berücksichtigen.

Der Erfolg der ambulanten Operationsdurchführung hängt in besonderer Weise auch von einer effektiven und sicheren postoperativen Nachsorge ab, deren primäres Ziel es ist, 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 (Lin 2019).

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 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 (BfArM 2017).

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.
- 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.

Diese Vorteile der neuen Kombination Levofloxacin/Dexamethason werden auch in der Literatur hervorgehoben: Die Studie LEADER-7 zeigte, dass eine einwöchige topische antibiotische Prophylaxe mit Levofloxacin genauso effektiv ist wie die in der klinischen Praxis allgemein verwendeten 2-wöchigen Behandlungsschemata. Zusätzlich zeigte die Studie, dass eine einwöchige Behandlung mit Dexamethason bei über 85 % der Patienten zu einer kompletten Rückbildung der inflammatorischen Anzeichen und Symptome führt. Eine Fortsetzung der Kortikosteroidbehandlung ist deshalb nicht erforderlich (Aragona 2020).

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V. (DOG) hatte für das Jahr 2012 eine absolute Häufigkeit von 9.853.000 Katarakten errechnet und prognostiziert aufgrund der demografischen Entwicklung in Deutschland einen Anstieg auf insgesamt 12.305.000 bis zum Jahre 2030 (DOG 2012a). Laut Befragungsdaten des Robert-Koch Instituts (RKI) aus dem Jahre 2005 liegt die Lebenszeitprävalenz des Grauen Stars (Katarakts) bei 7,6 %.

Insgesamt sind Frauen häufiger von einer Katarakt betroffen als Männer, wobei das Erkrankungsrisiko bei beiden Geschlechtern mit zunehmendem Alter ansteigt (RKI 2017), siehe Abbildung 3-2.

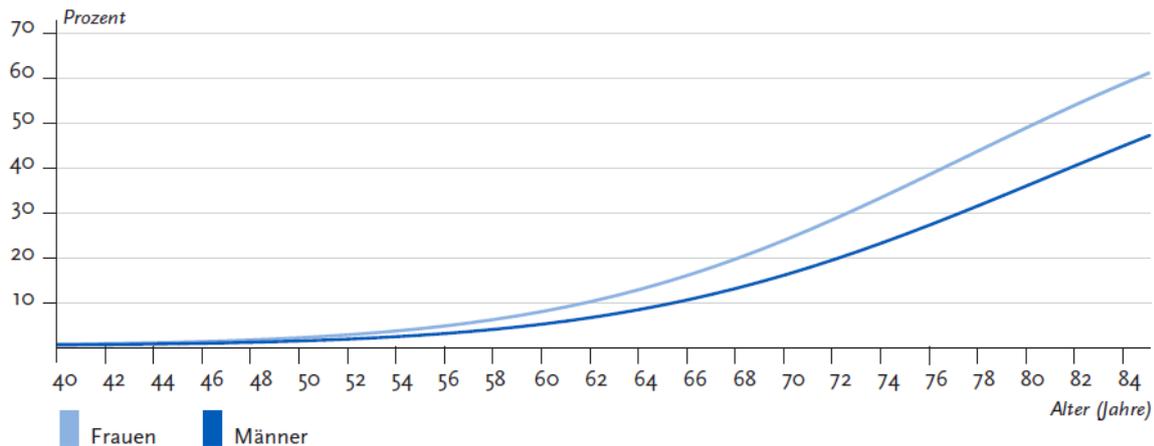


Abbildung 3-2: Erkrankungsrisiko für Grauer Star (Katarakt), differenziert nach Alter und Geschlecht (RKI 2017)

Prävalenz der Katarakt in Deutschland

Im Bericht „Versorgungs-Report Früherkennung“ der AOK aus dem Jahr 2019 werden auf Basis von standardisierten Abrechnungsdaten Kennzahlen zum Krankheitsgeschehen und zur Inanspruchnahme von medizinischen Leistungen berichtet. In diesem Rahmen werden die administrativen Behandlungsprävalenzen nach ICD10 Diagnosegruppe dargestellt, innerhalb der Gruppe H25-H28 Affektionen der Linse auch die sonstige Form der Katarakt (H26) und die Cataracta senilis (H25) (Günster 2019).

Der analysierte Datensatz der AOK umfasst Daten von 26.800.000 Versicherten. Stammdaten der Versicherten, Angaben zur ambulanten, vertragsärztlichen Versorgung, Arzneimittelabrechnung, Daten zur stationären Versorgung sowie Heilmittelversorgung wurden versichertenbezogen anonymisiert zusammengefasst und ausgewertet. Jeder Versicherte, der mindestens einmal im Jahr 2016 eine gesicherte H25.0 kodierte oder eine H26.0-kodierte Diagnose aufwies, wurde der Zielpopulation zugeordnet. Im AOK Bericht wird die Prävalenz der Diagnose Katarakt und sonstige Affektionen der Linse bei anderenorts klassifizierten Krankheiten (H28) nicht separat aufgeführt. Da diese Diagnose relativ selten kodiert wird, wird sie in der weiteren Berechnung vernachlässigt.

Demnach lag die 1-Jahres-Prävalenz für sonstige Kataraktform bei 4,9 % und für Cataracta senilis bei 4,2 % (Günster 2019). Auf die Bevölkerung Deutschlands ergeben sich so ca. 4,1 Mio. Personen mit sonstiger Kataraktform und 3,5 Mio. Personen mit Cataracta senilis, Tabelle 3-4.

Tabelle 3-4: 1-Jahres Prävalenz der Katarakt auf Basis von hochgerechneten AOK Abrechnungsdaten

	Sonstige Form der Katarakt (H26)	Cataracta senilis (H25)
Prävalenz in % ¹	(4,9)	(4,2)
Absolute Prävalenz hochgerechnet auf Bevölkerung Deutschlands ²	4.086.600	3.502.800
<p>1: %-Zahlen entnommen aus Versorgungsreport 2019 (Günster 2019), absolute Patientenzahlen aus eigenen Berechnungen basierend auf den %-Zahlen und Daten der 14. Koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung, Basis: 31.12.2018, Daten für den 31.12.2020; (Jahresprävalenz)</p> <p>2: absolute Patientenzahlen aus eigenen Berechnungen basierend auf den %-Zahlen und Daten der 14. Koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung, Basis: 31.12.2018, Daten für den 31.12.2020 (Destatis 2019), Unter der Annahme einer moderaten Entwicklung der Geburtenhäufigkeit mit jährlicher Geburtenrate bei 1,55 Kindern je Frau, eines moderaten Anstiegs der Lebenserwartung bei Geburt bis 2060 für Jungen auf 84,4 und für Mädchen auf 88,1 Jahre bei unterschiedlich hohem durchschnittlichen Wanderungssaldo von 147 000 Personen pro Jahr (Variante 1, G2-L2-W1)</p>		

Alters- und geschlechtsspezifische Prävalenz der sonstigen Form der Katarakt

Angaben zur Prävalenz erfolgten sowohl altersgruppen- wie auch geschlechtsspezifisch. Demnach gibt es in Deutschland 4.086.600 Patienten mit einer sonstigen Form der Katarakt, wobei Frauen (n=2.400.424) häufiger erkranken als Männer (n=1.641.460). Auch bei Cataracta senilis erkranken mehr Frauen (n=2.021.410) als Männer (n=1.477.314), Tabelle 3-5.

Tabelle 3-5: 1-Jahres-Prävalenz der Katarakt in Deutschland - Gesamtbevölkerung - geschlechtsspezifisch

	Sonstige Kataraktformen		Cataracta senilis¹	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Prävalenz¹	5,7 %	4,0 %	4,8 %	3,6 %
Bevölkerungszahl für Deutschland²	42.112.700	41.036.500	42.112.700	41.036.500
Berechneter Patientenzahl mit Katarakt sonstiger Form³	2.400.424	1.641.460	2.021.410	1.477.314
<p>1: %-Angaben aus (Günster 2019)</p> <p>2: Angaben entnommen aus Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit im Zeitverlauf für 30.09.2019, Basis: 31.12.2011 (Destatis 2018)</p> <p>3: Für die Berechnung der Patientenzahl wird die geschlechtsspezifische Prävalenz mit der geschlechtsspezifischen Bevölkerungszahl multipliziert</p>				

Die altersspezifische Prävalenz der Katarakt ist in Tabelle 3-6 dargestellt. Es zeigt sich ein deutlicher Anstieg in der Prävalenz in der Altersgruppe ab 60 Jahren.

Tabelle 3-6: 1-Jahres-Prävalenz der Katarakt in Deutschland - Gesamtbevölkerung ≥ 18 Jahre - altersspezifisch

Altersgruppen in Jahren	Prävalenz in %	Bevölkerungszahl ²	Berechnete Patientenzahl mit sonstiger Form der Katarakt ³
Sonstige Kataraktformen			
≥ 18 und ≤ 59 ¹	1,0 %	44.202.000	442.020
≥ 60 ¹	15,7 %	23.769.000	3.731.733
Cataracta senilis			
≥ 18 und ≤ 59 ¹	0,8 %	44.202.000	353.616
≥ 60 ¹	13,7 %	23.769.000	3.530.353
¹ : %-Angaben aus (Günster 2019) ² : Berechnet aus (Destatis 2020a), Summe von 60-80 Jahren und 80 und mehr Jahren aus dem Jahre 2019 ((21,7 % + 6,8 %) * (Gesamtbevölkerung 2020 aus 14. Koordinierten Bevölkerungsberechnung (Destatis 2019)), (Variante 1, G2-L2-W1). ³ : Für die Berechnung der Patientenzahl wird die altersspezifische Prävalenz mit der altersspezifischen Bevölkerungszahl für Deutschland multipliziert.			

Inzidenz der Katarakt

Zur Inzidenz der Katarakt konnten weder deutschlandspezifische noch europäische bzw. internationale Angaben identifiziert werden.

Anzahl der Kataraktoperationen

Für die Anzahl der Kataraktoperationen wurde folgende Publikationen identifiziert und als relevant erachtet:

Eurostat (Eurostat 2020): In der Eurostat Datenbank, der offiziellen statistischen Datenbank der EU, werden Meldedaten der europäischen Mitgliedsstaaten ausgewertet. Die Erfassung erfolgt für Krankenhausaktivitäten, wie einen chirurgischen Eingriff, mithilfe eines gemeinsamen Fragebogens zur nicht-monetären Gesundheitsstatistik, der von Eurostat, OECD und der WHO-Europa durchgeführt wird (Eurostat 2019). Die Länder übermitteln Daten an Eurostat auf der Grundlage eines Gentlemen's Agreement, das im Rahmen der Eurostat-Arbeitsgruppe "Statistik der öffentlichen Gesundheit" geschlossen wurde. Kataraktoperationen werden auf Basis der ICD9 Diagnosen erfasst. Für Deutschland wird für das Jahr 2017 eine Anzahl von 864.479 Kataraktoperationen angegeben, davon 148.445 Kataraktoperationen im stationären Bereich, siehe Tabelle 3-7. Im zeitlichen Verlauf zwischen 2011 und 2017 kann ein Anstieg der Anzahl an Kataraktoperationen insgesamt, d. h. ambulant und stationär, verzeichnet werden, während der Anteil stationärer Kataraktoperationen von ca. 20 % in 2011 auf ca. 17 % in 2017 zurückgegangen ist.

Tabelle 3-7: Anzahl Kataraktoperationen zwischen 2011 und 2017 in Deutschland

Jahr	Kataraktoperationen stationär	Kataraktoperationen gesamt
2011	155.265	762.974
2012	151.741	775.575
2013	149.191	781.949
2014	152.633	841.969
2015	152.340	839.490
2016	150.350	857.113
2017	148.445	864.479
Quelle: (Eurostat 2019)		

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

Entwicklung der Anzahl der Kataraktoperationen in Deutschland bis zum Jahr 2025

Aufgrund der demografischen Entwicklung und der Altersabhängigkeit der Erkrankung der sonstigen Form der Katarakt und der Cataracta senilis kann von einem leichten Anstieg der Anzahl der Kataraktoperationen ausgegangen werden (DOG 2012a).

Aus den Angaben der Eurostat Datenbank aus den Jahren 2011 bis 2017 ergibt sich eine jährliche mittlere Steigerungsrate von 2,10 % (Eurostat 2019), Tabelle 3-8.

Tabelle 3-8: Berechnung der mittleren jährlichen Steigerungsrate von Kataraktoperationen

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Kataraktoperationen pro Jahr	762.974	775.575	781.949	841.969	839.490	857.113	864.479
Steigerungsrate	-	1,65	0,82	7,68	-0,29	2,10	0,86
Ø Jährl. Steigerungsrate							2,10 %

Somit ergibt sich für das Jahr 2025 eine Anzahl an 1.021.129 Kataraktoperationen, siehe Tabelle 3-9.

Tabelle 3-9: Entwicklung der Anzahl der Kataraktoperationen in Deutschland von 2021 bis 2025

Jahr	2017 ¹	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Gesamt	864.479	882.664	901.231	920.189	939.545	959.309	979.488	1.000.092	1.021.129
1: Angabe für das Jahr 2017 aus Eurostat Datenbank. Basierend auf einer mittleren Steigerungsrate von 2,10 %. Quelle: (Eurostat 2019); Eigene Berechnungen									

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Levofloxacin plus Dexamethason (Ducressa [®])	864.479 - 1.115.427	759.358 - 979.791

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Duressa® Augentropfenlösung ist gemäß Fachinformation indiziert zur Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen sowie zur Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Erwachsenen (Santen 2020b).

Für die Abschätzung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wird die Annahme getroffen, dass alle Patienten – sowohl mit als auch ohne die in Abschnitt 3.2.1 genannten Risikofaktoren – nach erfolgter Kataraktoperation zur Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen und Infektionen Augentropfen erhalten.

Zur Abbildung der Unsicherheit werden zwei Berechnungsansätze gegenübergestellt, siehe Tabelle 3-11.

Tabelle 3-11: Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Schritt	Min	Max	Quelle
1) Anzahl stationäre Kataraktoperationen	-	122.697	(Destatis 2020c)
2) Anteil stationäre Kataraktoperationen/ Kataraktoperationen gesamt	-	11 %	(Wenzel 2017)
3) Anzahl Kataraktoperationen gesamt	864.479	1.115.427	Min: (Eurostat 2020) Max: (Destatis 2020c)
4) Anteil GKV Patienten	87,84 %		(BMG 2020; Destatis 2020b)
5) Anzahl GKV Patienten in der Zielpopulation	759.358	979.791	Eigene Berechnung (Santen 2020a)

Der erste Berechnungsansatz basiert auf dem Beschluss des G-BA aus dem Jahr 2012 zu einem Wirkstoff im Bereich Kataraktoperation, bei dem der G-BA eine GKV-Zielpopulation von ca. 850.000 bis 1 Mio. Kataraktoperationen feststellt (G-BA 2012b). Als Grundlage wird die aktuelle Anzahl stationärer Kataraktoperationen herangezogen, welche gemäß Statistischem Bundesamt für das Jahr 2018 122.697 Kataraktoperationen (intrakapsuläre, extrakapsuläre und andere Extraktionen der Linse) berichtet (Destatis 2020c). Laut einer Umfrage der Deutschen Gesellschaft für Intraokularlinsen-Implantation, interventionelle und refraktive Chirurgie (DGII), der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG), dem Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA) und dem Bundesverband Deutscher OphthalmoChirurgen e.V. (BDOC) aus dem Jahr 2016 beträgt der Anteil stationärer Kataraktoperationen an allen Kataraktoperationen 11 % (Wenzel 2017). Somit kann eine Anzahl von insgesamt 1.115.427 ambulanten und stationären Kataraktoperationen berechnet werden.

Der zweite Berechnungsansatz basiert auf den Angaben aus der Eurostat Datenbank, welche für das Jahr 2017 eine Anzahl von 864.479 Kataraktoperationen (ambulant und stationär) berichtet (Eurostat 2019).

Daraus ergibt sich eine Spanne zwischen 864.479 und 1.115.427 Kataraktoperationen pro Jahr als Zielpopulation.

Zur weiteren Berechnung der GKV-Patienten in der Zielpopulation wird der Anteil GKV-Versicherte an der Gesamtbevölkerung in Deutschland berechnet. Im Jahr 2019 betrug die Gesamtbevölkerung in Deutschland 83.166.711 Einwohner (Stand 31.12.2019) (Destatis 2020b). Im Jahresdurchschnitt des gleichen Jahres betrug die Anzahl der in Deutschland gesetzlich krankenversicherten Einwohner (inklusive mitversicherter Angehöriger) 73.052.555 Versicherte (BMG 2020). Somit beträgt der Anteil der gesetzlich Krankenversicherten an der Gesamtbevölkerung 87,84 %.

Insgesamt beläuft sich die Gesamtzahl der Kataraktoperationen bei gesetzlich Versicherten auf schätzungsweise 759.358 bis 979.791 Eingriffe pro Jahr. Diese Größenordnung ist konsistent mit Angaben des G-BA zur Größe der Zielpopulation aus dem Jahr 2012 von ca. 850.000 bis 1 Mio. GKV-Patienten (G-BA 2012a).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: 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
Levofloxacin plus Dexamethason (Ducressa®)	Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen sowie zur Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Erwachsenen	Nicht quantifizierbar	759.358 - 979.791

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der erwachsenen GKV-Patienten, die Levofloxacin plus Dexamethason zur Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen sowie zur Vorbeugung von Infektionen im

Zusammenhang mit Kataraktoperationen erhalten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen vorliegt, entspricht der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und beträgt zwischen 759.358 und 979.791 Patienten.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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

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

Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2

Für die Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs wurden orientierende Recherchen im Juni 2020 durchgeführt. Hierbei wurde nach Publikationen in der Literaturdatenbank Medline und anhand von Handrecherchen recherchiert. Darüber hinaus erfolgte eine orientierende Suche nach nationalen und internationalen Leitlinien. Dabei wurden folgende Leitlinien identifiziert:

- American Academy of Ophthalmology (AAO 2016). Cataract in the Adult Eye Preferred Practice Pattern. <https://www.aao.org/preferred-practice-pattern/cataract-in-adult-eye-ppp-2016>

- Canadian Ophthalmological Society (COS 2008). Canadian Ophthalmological Society evidence-based clinical practice guidelines for cataract surgery in the adult eye. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19177161/>
- National institute for health and care excellence (NICE 2017). Cataracts in adults: management. [nice.org.uk/guidance/ng77](https://www.nice.org.uk/guidance/ng77)
- Deutschsprachige Gesellschaft für Intraokularlinsen-Implantation, interventionelle und refraktive Chirurgie (DGII 2005). Leitlinie zur Prophylaxe und Therapie von Endophthalmitiden. http://www.dgii.org/uploads/pdfs/LeitlinieEndophthalmitis_2005.pdf
- European Society of Cataract & Refractive Surgeons (Barry 2013). Empfehlungen der ESCRS zur Prävention und Therapie der Endophthalmitis Nach der Kataraktextraktion: Daten, Dilemmata und Schlussfolgerungen. <https://www.es CRS.org/endophthalmitis/guidelines/GERMAN.pdf>

Abschnitt 3.2.3 und 3.2.4

Für Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung und Herleitung der Zielpopulation in Deutschland wurde im Juli 2020 eine orientierende Recherche in der Literaturliteraturdatenbank Medline anhand der Suchbegriffe „incidence“, „prevalence“, „epidemiology“, „demography“ in Verbindung mit den Schlagwörtern „cataract“, „lens“ und „operation“, „extraction“, „removal“, „excision“, „implantation“ durchgeführt. Darüber hinaus erfolgte eine Freihandresearche auf der Website des Robert-Koch-Instituts, des IQWiG, des G-BA und von Krankenkassen.

Abschnitt 3.2.5

Die Angaben zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind Modul 4 entnommen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. American Academy of Ophthalmology (AAO) 2016. *Cataract in the Adult Eye Preferred Practice Pattern*. Verfügbar unter: <https://www.aao.org/preferred-practice-pattern/cataract-in-adult-eye-ppp-2016>, abgerufen am: 25.06.2020.
2. Aragona P., Postorino E. I. und Aragona E. 2020. *Post-surgical management of cataract: Light and dark in the 2020s*. European Journal of Ophthalmology 0 (0), S. 1-4.

3. Bandello F., Coassin M., Di Zazzo A. et al. 2020. *One week of levofloxacin plus dexamethasone eye drops for cataract surgery: an innovative and rational therapeutic strategy*. Eye (London, England) 34 (11), S. 2112–2122.
4. Barnes S. und Quinlan R. A. 2017. *Small molecules, both dietary and endogenous, influence the onset of lens cataracts*. Experimental Eye Research 156, S. 87–94.
5. Barry P., Cordovés L. und Gardner S. 2013. *ESCRS Guidelines for Prevention and Treatment of Endophthalmitis Following Cataract Surgery: Data, Dilemmas and Conclusions*. Verfügbar unter: <https://www.es CRS.org/downloads/Endophthalmitis-Guidelines.pdf>, abgerufen am: 22.07.2020.
6. Baur G. 2016. *Die Spaltlampe – ein elementarer Bestandteil eines umfassenden Augen-Checks*. Verfügbar unter: <https://www.zeiss.de/content/dam/Vision/Vision/International/Pdf/en/newsroom/zeiss-fachartikel-optometire-spaltlampe.pdf>, abgerufen am: 21.07.2020.
7. Behndig A., Cochener B., Guell J. L. et al. 2013. *Endophthalmitis prophylaxis in cataract surgery: overview of current practice patterns in 9 European countries*. Journal of cataract and refractive surgery 39 (9), S. 1421–1431.
8. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) 2017. *Written advice- Levofloxacin 5mg/ml Dexamethasone 1 mg/ml*. 15.05.2017.
9. Bundesministerium für Gesundheit, Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft und Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMG) 2015. *DART 2020 - Antibiotika-Resistenzen bekämpfen zum Wohl von Mensch und Tier*. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/D/DART_2020/BMG_DART_2020_Bericht_dt.pdf, abgerufen am: 14.05.2020.
10. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2020. *Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Jahresdurchschnitt 2019*. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2019_bf.pdf, abgerufen am: 28.07.2020.
11. Canadian Ophthalmological Society (COS) 2008. *Canadian Ophthalmological Society evidence-based clinical practice guidelines for cataract surgery in the adult eye*. Canadian journal of ophthalmology. Journal canadien d'ophtalmologie 43, S. S7-S33.
12. Day A. C., Gore D. M., Bunce C. et al. 2016. *Laser-assisted cataract surgery versus standard ultrasound phacoemulsification cataract surgery*. Cochrane Database of Systematic Reviews 0 (7), S. CD010735.
13. Dell S. J., Hovanesian J. A., Raizman M. B. et al. 2011. *Randomized comparison of postoperative use of hydrogel ocular bandage and collagen corneal shield for wound protection and patient tolerability after cataract surgery*. Journal of cataract and refractive surgery 37 (1), S. 113–121.
14. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) 2012a. *Weißbuch zur Situation der ophthalmologischen Versorgung in Deutschland: September 2012*. Verfügbar unter:

https://www.dog.org/wp-content/uploads/2013/03/DOG_Weissbuch_2012_fin.pdf,
abgerufen am: 29.06.2020.

15. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) und Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA) 2012b. *Leitlinie Nr.19 Katarakt (Grauer Star) im Erwachsenenalter*. Verfügbar unter: <https://www.dog.org/wp-content/uploads/2009/09/Leitlinie-Nr.-19-Katarakt-Grauer-Star-im-Erwachsenenalter.pdf>, abgerufen am: 14.05.2020.
16. Deutschsprachige Gesellschaft für. Intraokularlinsen-Implantation, interventionelle und refraktive Chirurgie (DGII) 2005. *Leitlinie zur Prophylaxe und Therapie von Endophthalmitiden*. Verfügbar unter: http://www.dgii.org/uploads/pdfs/LeitlinieEndophthalmitis_2005.pdf, abgerufen am: 25.06.2020.
17. Duan F., Wu K., Liao J. et al. 2016. *Causative Microorganisms of Infectious Endophthalmitis: A 5-Year Retrospective Study*. Journal of ophthalmology 2016, S. 6764192.
18. Encyclopedia of Surgery 2020. *Extracapsular cataract extraction*. Verfügbar unter: <https://www.surgeryencyclopedia.com/Ce-Fi/Extracapsular-Cataract-Extraction.html>, abgerufen am: 21.07.2020.
19. Eurostat 2019. *Health care activities (hlth_act): Reference Metadata in Euro SDMX Metadata Structure (ESMS) Compiling agency: Eurostat, the statistical office of the European Union*. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/eurostat/cache/metadata/en/hlth_act_esms.htm, abgerufen am: 13.07.2020.
20. Eurostat 2020. *Surgical operations and procedures performed in hospitals by ICD-9-CM[hlth_co_proc2]*. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/hlth_co_proc2/default/table?lang=en, abgerufen am: 29.06.2020.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012a. *Bekanntmachung [1378 A] eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Bromfenac*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1441/2012-01-19_AM-RL-XII_Bromfenac_BAnz.pdf, abgerufen am: 28.07.2020.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012b. *Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGBv: Bromfenac*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1853/2012-01-19_AM-RL-XII_Bromfenac_ZD.pdf, abgerufen am: 15.07.2020.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020a. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-195*.

Levofloxacin und Dexamethason zur Behandlung von Entzündungen sowie zur Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen.

24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020b. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: Stand: 24. November 2020.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2303/VerfO_2020-07-16_iK-2020-11-24.pdf, abgerufen am: 01.12.2020.
25. Gower E. W., Lindsley K., Tulenko S. E. et al. 2017. *Perioperative antibiotics for prevention of acute endophthalmitis after cataract surgery.* The Cochrane database of systematic reviews 2 (2), S. CD006364.
26. Günster C., Klauber J., Robra B.-P. et al. 2019. *Kapitel 14: Diagnosehäufigkeit und Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen. S. 211-250: Günster, Christian; Klauber, Jürgen; Robra, Bernt-Peter; Schmacke, Norbert; Schmuker, Caroline (Hrsg.), Versorgungs-Report Früherkennung.* Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Berlin.
27. Jabs D. A., Nussenblatt R. B. und Rosenbaum J. T. 2005. *Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop.* American Journal of Ophthalmology 140 (3), S. 509–516.
28. Juthani V. V., Clearfield E. und Chuck R. S. 2017. *Non-steroidal anti-inflammatory drugs versus corticosteroids for controlling inflammation after uncomplicated cataract surgery.* The Cochrane database of systematic reviews 7 (7), S. CD010516.
29. Kohnen T., Baumeister M., Kook D. et al. 2009. *Cataract surgery with implantation of an artificial lens.* Deutsches Arzteblatt international 106 (43), S. 695–702.
30. Lin L., Duan F., Yang Y. et al. 2019. *Nine-year analysis of isolated pathogens and antibiotic susceptibilities of microbial keratitis from a large referral eye center in southern China.* Infection and drug resistance 12, S. 1295–1302.
31. Lin Y.-H., Kang Y.-C., Hou C.-H. et al. 2017. *Antibiotic susceptibility profiles of ocular and nasal flora in patients undergoing cataract surgery in Taiwan: an observational and cross-sectional study.* BMJ open 7 (8), S. e017352.
32. Lundström M., Barry P., Henry Y. et al. 2012. *Evidence-based guidelines for cataract surgery: guidelines based on data in the European Registry of Quality Outcomes for Cataract and Refractive Surgery database.* Journal of cataract and refractive surgery 38 (6), S. 1086–1093.
33. Marques F. F., Marques D. M. V., Osher R. H. et al. 2006. *Fate of anterior capsule tears during cataract surgery.* Journal of cataract and refractive surgery 32 (10), S. 1638–1642.
34. National institute for health and care excellence (NICE) 2017. *Cataracts in adults: management.* Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng77>, abgerufen am: 25.06.2020.

35. Nowak M. S., Grzybowski A., Michalska-Malecka K. et al. 2019. *Incidence and Characteristics of Endophthalmitis after Cataract Surgery in Poland, during 2010-2015*. International journal of environmental research and public health 16 (12), S. 1–10.
36. Ong-Tone L., Bell A. und Tan Y. Y. 2012. *Practice patterns of Canadian Ophthalmological Society members in cataract surgery: 2011 survey*. Canadian journal of ophthalmology. Journal canadien d'ophtalmologie 47 (2), S. 124–130.
37. Porela-Tiihonen S., Kokki H., Kaarniranta K. et al. 2016. *Recovery after cataract surgery*. Acta Ophthalmologica 94 (A2), S. 1–34.
38. Robert Koch-Institut (RKI) 2017. *GBE-Themenheft Blindheit und Sehbehinderung. Gesundheitsberichterstattung des Bundes.: Gemeinsam getragen von RKI und Destatis*. Robert Koch-Institut (RKI), Berlin.
39. Roberts H. W., Wagh V. K., Sullivan D. L. et al. 2019. *A randomized controlled trial comparing femtosecond laser–assisted cataract surgery versus conventional phacoemulsification surgery*. Journal of cataract and refractive surgery 45 (1), S. 11–20.
40. Santen GmbH (Santen) 2020a. *Berechnung der GKV-Zielpopulation für Levofloxacin plus Dexamethason (Ducressa)*.
41. Santen Oy (Santen) 2020b. *Fachinformation Ducressa 1 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung. Stand September 2020*.
42. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2018. *Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011*. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Publikationen/Downloads-Bevoelkerungsstand/bevoelkerungsfortschreibung-2010130167004.pdf?__blob=publicationFile&v=4, abgerufen am: 14.07.2020.
43. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2019. *Ergebnisse der 14.koordinierten Bevölkerungsberechnung: Variante 1, Variante 2, Variante 3*. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Tabellen/variante-1-2-3-altersgruppen.html;jsessionid=75E182EFC6C91E9BD2713DCCFBCF370D.internet8712>, abgerufen am: 30.06.2020.
44. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2020a. *Bevölkerung nach Altersgruppen; Deutschland*. Verfügbar unter: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/bevoelkerung-altersgruppen-deutschland.html?view=main\[Print\]](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/bevoelkerung-altersgruppen-deutschland.html?view=main[Print]), abgerufen am: 29.06.2020.
45. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2020b. *Bevölkerungsstand: Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit im Zeitverlauf*. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>, abgerufen am: 28.07.2020.
46. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2020c. *Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern*

(Wohnort/Behandlungsort). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht.

Verfügbar unter: <http://www.gbe-bund.de/oowa921->

[install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=i&p_aid=52974414&nummer=662&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=63362137](http://www.gbe-bund.de/oowa921-dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=i&p_aid=52974414&nummer=662&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=63362137),
abgerufen am: 27.07.2020.

47. Vetter C. 2019. *Intensive Blutdrucksenkung bei Schlaganfall-Lysetherapie: Weniger intrakranielle Blutungen, aber insgesamt keine Überlegenheit.* Deutsches Ärzteblatt 116 (46), S. 116.
48. Wai Y. Z., Fiona Chew L. M., Mohamad A. S. et al. 2018. *The Malaysian cataract surgery registry: incidence and risk factors of postoperative infectious endophthalmitis over a 7-year period.* International journal of ophthalmology 11 (10), S. 1685–1690.
49. Wenzel M., Dick H. B., Scharrer A. et al. 2017. *Ambulante und stationäre Intraokularchirurgie 2016 Ergebnisse der aktuellen Umfrage von DGII, DOG, BVA und BDOC.* Ophthalmo-Chirurgie 0 (29), S. 185–194.
50. World Health Organization (WHO) 2015. *Global action plan on antimicrobial resistance.* Verfügbar unter:
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/193736/9789241509763_eng.pdf?sequence=1, abgerufen am: 14.05.2020.
51. Yao J., Yang W., Liu Y. et al. 2012. *Dexamethasone inhibits TGF- β 2-induced migration of human lens epithelial cells: implications for posterior capsule opacification prevention.* Molecular medicine reports 5 (6), S. 1509–1513.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Levofloxacin plus Dexamethason (Ducressa®) (Santen 2020b)	Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen und Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Erwachsenen	4-mal täglich (alle 6 Stunden), je 1 Tropfen	1	7 Tage
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Fixkombinationen				
Tobramycin plus Dexamethason (Tobradex®) (Novartis 2019)	Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen und Vorbeugung von Infektionen in Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren	3- bis 5-mal täglich (alle 4 - 6 Stunden), je 1 Tropfen	1	14 - 24 Tage
Neomycinsulfat, Polymyxin-B-sulfat plus Dexamethason (ISOPTO-MAX®) (Novartis 2017)	Entzündungen des vorderen Augenabschnittes, die der Behandlung mit einem Corticoid bedürfen und bei denen gleichzeitig eine durch Polymyxin-B- und/oder Neomycinempfindliche Erreger verursachte Infektion des äußeren Auges vorliegt oder die Gefahr einer bakteriellen Infektion besteht, z. B. postoperativ zur Kontrolle immunologischer Prozesse und zur Infektionsprophylaxe, periphere Keratitis, Blepharitis, Verätzungen	bis zu 6-mal täglich, je 1 Tropfen	1	max. 21 Tage
Freie Kombinationen				
<i>Antiphlogistische Therapien</i>				

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Dexamethason (DEXA OPHTAL®) (Winzer 2018)	Glukokortikosteroid- Behandlung von nichtinfektiösen akuten und chronischen entzündlichen Erkrankungen des vorderen Augenabschnittes, z. B. postoperativ zur Kontrolle immunologischer Prozesse, periphere Keratitis, Iritis, Iridozyklitis, Verätzungen	2- bis 3-mal täglich, je 1 bis 2 Tropfen	1	max. 28 Tage
Nepafenac NEVANAC® (Novartis 2018)	Prophylaxe und Behandlung postoperativer Schmerz- und Entzündungszustände bei Kataraktoperationen	3-mal täglich, je 1 Tropfen	1	16 Tage (Beginn 1 Tag vor Operation, am Tag der Operation, zwei Wochen postoperativ)
Ketorolac Ketorolac Micro Labs (Micro Labs 2019)	Prophylaxe und Therapie nicht-infektiöser postoperativer Entzündungen des Auges nach Kataraktextraktionen, mit oder ohne gleichzeitiger Implantation einer intraokularen Linse.	3-mal täglich, je 1 Tropfen	1	23 bis 30 Tage (Beginn 1 Tag vor Operation, am Tag der Operation, drei bis vier Wochen postoperativ)
<i>Antibiotische Therapien</i>				
Neomycinsulfat, Polymyxin-B-sulfat plus Gramicidin (POLYSPECTRAN®) (Infectopharm 2019)	Bakterielle Infektionen des äußeren Auges (einschließlich Anhangsgebilde) mit Polymyxin-B-, Gramicidin- bzw. Neomycin-empfindlichen Erregern sowie Infektionsprophylaxe, z. B. nach Operationen, peripherer Keratitis, Blepharitis, Verätzungen	3- bis 5-mal täglich, je 1 Tropfen	1	14 Tage
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

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

In Tabelle 3-13 werden sowohl das zu bewertende Arzneimittel Levofloxacin plus Dexamethason (Santen 2020b) als auch die wirtschaftlichsten Packungen der relevanten

Präparate innerhalb der zVT aufgeführt, die in kombinierter Anwendung das AWG von Ducressa hinsichtlich der Kriterien „Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen“, „Vorbeugung von Infektionen“ und „nach Augenoperation“ abdecken, wie in Abschnitt 3.1.2 ausgeführt. Die Angaben zum Behandlungsmodus, zur Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr sowie zur Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen basieren auf den jeweilig geltenden aktuellen Fachinformationen der dargestellten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen.

Es werden nur Behandlungsmodi des Regelfalls betrachtet. Mögliche Anpassungen der Dosierungen oder Dauer der Behandlungen, welche in den Fachinformationen als optional oder individuell in Abhängigkeit des Schweregrads des Krankheitsbilds empfohlen werden, werden bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 3-13). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Levofloxacin plus Dexamethason (Ducressa®) (Santen 2020b)	Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen und Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Erwachsenen	4-mal täglich (alle 6 Stunden), je 1 Tropfen	7 Tage
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Fixkombinationen			
Tobramycin plus Dexamethason (Tobradex®) (Novartis 2019)	Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen und Vorbeugung von Infektionen in Zusammenhang mit	3- bis 5-mal täglich (alle 4 - 6 Stunden), je 1 Tropfen	14 - 24 Tage

	Kataraktoperationen bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren		
Neomycinsulfat, Polymyxin-B-sulfat plus Dexamethason (ISOPTO-MAX®) (Novartis 2017)	Entzündungen des vorderen Augenabschnittes, die der Behandlung mit einem Corticoid bedürfen und bei denen gleichzeitig eine durch Polymyxin-B- und/oder Neomycinempfindliche Erreger verursachte Infektion des äußeren Auges vorliegt oder die Gefahr einer bakteriellen Infektion besteht, z. B. postoperativ zur Kontrolle immunologischer Prozesse und zur Infektionsprophylaxe, periphere Keratitis, Blepharitis, Verätzungen	bis zu 6-mal täglich, je 1 Tropfen	max. 21 Tage
Freie Kombinationen			
<i>Antiphlogistische Therapien</i>			
Dexamethason (DEXA OPHTAL®) (Winzer 2018)	Glukokortikosteroid-Behandlung von nichtinfektiösen akuten und chronischen entzündlichen Erkrankungen des vorderen Augenabschnittes, z. B. postoperativ zur Kontrolle immunologischer Prozesse, periphere Keratitis, Iritis, Iridozyklitis, Verätzungen	2- bis 3-mal täglich, je 1 bis 2 Tropfen	max. 28 Tage
Nepafenac NEVANAC® (Novartis 2018)	Prophylaxe und Behandlung postoperativer Schmerz- und Entzündungszustände bei Kataraktoperationen	3-mal täglich, je 1 Tropfen	16 Tage (Beginn 1 Tag vor Operation, am Tag der Operation, zwei Wochen postoperativ)
Ketorolac Ketorolac Micro Labs (Micro Labs 2019)	Prophylaxe und Therapie nicht-infektiöser postoperativer Entzündungen des Auges nach Kataraktextraktionen, mit oder ohne gleichzeitiger Implantation einer intraokularen Linse.	3-mal täglich, je 1 Tropfen	23 bis 30 Tage (Beginn 1 Tag vor Operation, am Tag der Operation, drei bis vier Wochen postoperativ)

<i>Antibiotische Therapien</i>			
Neomycinsulfat, Polymyxin-B-sulfat plus Gramicidin (POLYSPECTRAN®) (Infectopharm 2019)	Bakterielle Infektionen des äußeren Auges (einschließlich Anhangsgebilde) mit Polymyxin-B-, Gramicidin- bzw. Neomycin-empfindlichen Erregern sowie Infektionsprophylaxe, z. B. nach Operationen, peripherer Keratitis, Blepharitis, Verätzungen	3- bis 5-mal täglich, je 1 Tropfen	14 Tage
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne 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 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Levofloxacin plus Dexamethason (Ducressa®) (Santen 2020b)	Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen und Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit	7 Tage	1 Tropfen (~30 µl)	7 x 4 Tropfen (0,12 ml) = 28 Tropfen (0,84 ml) (1 Packung)

	Kataraktoperationen bei Erwachsenen			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Fixkombinationen				
Tobramycin plus Dexamethason (Tobradex®) (Novartis 2019)	Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen und Vorbeugung von Infektionen in Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren	14 - 24 Tage	1 Tropfen (~30 µl)	Minimum: 14 x 3 Tropfen (0,09 ml) = 42 Tropfen (1,26 ml) Maximum: 24 x 5 Tropfen (0,15 ml) = 120 Tropfen (3,6 ml) (1 Packung)
Neomycinsulfat, Polymyxin-B-sulfat plus Dexamethason (ISOPTO-MAX®) (Novartis 2017)	Entzündungen des vorderen Augenabschnittes, die der Behandlung mit einem Corticoid bedürfen und bei denen gleichzeitig eine durch Polymyxin-B- und/oder Neomycinempfindliche Erreger verursachte Infektion des äußeren Auges vorliegt oder die Gefahr einer bakteriellen Infektion besteht, z. B. postoperativ zur Kontrolle immunologischer Prozesse und zur Infektionsprophylaxe, periphere Keratitis, Blepharitis, Verätzungen	max. 21 Tage	1 Tropfen (~30 µl)	21 x 6 Tropfen (0,18 ml) = 126 Tropfen (3,78 ml) (1 Packung)
Freie Kombinationen				
Antiphlogistische Therapien				
Dexamethason (DEXA OPHTAL®) (Winzer 2018)	Glukokortikosteroid-Behandlung von nichtinfektiösen akuten und chronischen entzündlichen Erkrankungen des vorderen Augenabschnittes, z. B. postoperativ zur Kontrolle immunologischer Prozesse, periphere Keratitis, Iritis,	Max. 28 Tage	1 bis 2 Tropfen (~30-60 µl)	Minimum: 28 x 2 Tropfen (0,06 ml) = 56 Tropfen (1,68 ml) Maximum: 28 x 6 Tropfen (0,18 ml) = 168 Tropfen (5,04 ml) (1 Packung)

	Iridozyklitis, Verätzungen			
Nepafenac NEVANAC® (Novartis 2018)	Prophylaxe und Behandlung postoperativer Schmerz- und Entzündungszustände bei Kataraktoperationen	16 Tage, zusätzlich 1 weiteren Tropfen vor der Operation	1 Tropfen (~30 µl)	16 x 3 Tropfen (0,09 ml) + 1 Tropfen= 49 Tropfen (1,47 ml) (1 Packung)
Ketorolac Ketorolac Micro Labs (Micro Labs 2019)	Prophylaxe und Therapie nicht- infektiöser postoperativer Entzündungen des Auges nach Kataraktextraktionen, mit oder ohne gleichzeitiger Implantation einer intraokularen Linse.	23 bis 30 Tage	1 Tropfen (~30 µl)	Minimum: 23 x 3 Tropfen (0,09 ml) = 69 Tropfen (2,07 ml) Maximum: 30 x 3 Tropfen (0,09 ml) = 90 Tropfen (2,7 ml) (1 Packung)
<i>Antibiotische Therapien</i>				
Neomycinsulfat, Polymyxin-B- sulfat plus Gramicidin (POLYSPECTRA N®) (Infectopharm 2019)	Bakterielle Infektionen des äußeren Auges (einschließlich Anhangsgebilde) mit Polymyxin-B-, Gramicidin- bzw. Neomycin- empfindlichen Erregern sowie Infektionsprophylaxe, z. B. nach Operationen, peripherer Keratitis, Blepharitis, Verätzungen	14 Tage	1 Tropfen (~30 µl)	Minimum: 14 x 3 Tropfen (0,09 ml) = 42 Tropfen (1,26 ml) Maximum: 14 x 5 Tropfen (0,15 ml) = 70 Tropfen (2,1 ml) (1 Packung)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 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).

Die Einschätzung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient erfolgt anhand der jeweiligen Angaben zu Dosierung und Behandlungsdauer gemäß der jeweiligen Fachinformation (Tabelle 3-15).

Zu bewertendes Arzneimittel

Levofloxacin plus Dexamethason (Ducressa®)

Die Angaben zu Dosierung und Anwendung von Levofloxacin plus Dexamethason entsprechen der aktuell gültigen Fachinformation von Ducressa® (Santen 2020b). Gemäß Fachinformation wird ein Tropfen 4-mal täglich (alle 6 Stunden) über einen Zeitraum von 7 Tagen gegeben. Ein Tropfen entspricht dabei etwa 30 µl. Daraus ergibt sich ein Verbrauch von insgesamt 28 Tropfen (0,84 ml) (entsprechend 4 Tropfen x 7 Tagen) pro Patient.

Zweckmäßige Vergleichstherapie - Fixkombinationen

Tobramycin plus Dexamethason (Tobradex®)

Die Angaben zu Dosierung und Anwendung der Fixkombination Tobramycin plus Dexamethason entsprechen der aktuell gültigen Fachinformation von Tobradex® (Novartis 2019). Gemäß Fachinformation wird ein Tropfen 3- bis 5-mal täglich über einen Zeitraum von 14 bis 24 Tagen gegeben. Daraus ergibt sich ein Verbrauch von 42 bis 120 Tropfen (1,26 bis 3,6 ml) (entsprechend 3 Tropfen x 14 Tagen bis 5 Tropfen x 24 Tagen) pro Patient.

Neomycinsulfat, Polymyxin-B-sulfat plus Dexamethason (ISOPTO-MAX®)

Die Angaben zu Dosierung und Anwendung der Fixkombination Neomycinsulfat, Polymyxin-B-sulfat plus Dexamethason entsprechen der aktuell gültigen Fachinformation von ISOPTO-MAX® (Novartis 2017). Gemäß Fachinformation wird ein Tropfen bis zu 6-mal täglich über einen Zeitraum von bis zu 21 Tagen gegeben. Daraus ergibt sich ein Verbrauch von bis zu 126 Tropfen (3,78 ml) (entsprechend 6 Tropfen x 21 Tagen) pro Patient.

Zweckmäßige Vergleichstherapie - Freie Kombinationen

Dexamethason (DEXA OPHTAL®)

Die Angaben zu Dosierung und Anwendung für Dexamethason entsprechen der aktuell gültigen Fachinformation von DEXA OPHTAL® (Winzer 2018). Gemäß Fachinformation werden ein bis zwei Tropfen jeweils 2- bis 3-mal täglich über einen Zeitraum von bis zu 28 Tagen gegeben. Daraus ergibt sich ein Verbrauch von 56 bis 168 Tropfen (1,68 bis 5,04 ml) (entsprechend 2 Tropfen x 28 Tagen bis 6 Tropfen x 28 Tagen) pro Patient.

Nepafenac (NEVANAC®)

Die Angaben zu Dosierung und Anwendung für Nepafenac entsprechen der aktuell gültigen Fachinformation von NEVANAC® (Novartis 2018). Gemäß Fachinformation wird ein Tropfen 3-mal täglich über einen Zeitraum von 16 Tagen gegeben, beginnend am Tag vor der Kataraktoperation, dann am Tag der Operation und in den ersten beiden Wochen nach der Operation. Zusätzlich ist ein weiterer Tropfen 30 bis 120 Minuten vor der Operation einzutropfen. Daraus ergibt sich ein Verbrauch von 49 Tropfen (1,47 ml) (entsprechend 3 Tropfen x 16 Tage + 1 Tropfen) pro Patient.

Ketorolac (Ketorolac Micro Labs)

Die Angaben zu Dosierung und Anwendung für Ketorolac entsprechen der aktuell gültigen Fachinformation von Ketorolac Micro Labs (Micro Labs 2019). Gemäß Fachinformation wird ein Tropfen 3-mal täglich über einen Zeitraum von 23 bis 30 Tagen gegeben, beginnend 24 Stunden vor der Operation und 3 bis 4 Wochen postoperativ. Daraus ergibt sich ein Verbrauch von 69 bis 90 Tropfen (2,07 bis 2,7 ml) (entsprechend 3 Tropfen x 23 Tage bis 3 Tropfen x 30 Tage) pro Patient.

Neomycinsulfat, Polymyxin-B-sulfat plus Gramicidin (Polyspectran®)

Die Angaben zu Dosierung und Anwendung für Neomycinsulfat in Kombination mit Polymyxin-B-sulfat und Gramicidin entsprechen der aktuell gültigen Fachinformation von Polyspectran® (Infectopharm 2019). Gemäß Fachinformation wird ein Tropfen 3- bis 5-mal täglich über einen Zeitraum von 14 Tagen gegeben. Daraus ergibt sich ein Verbrauch von 42 bzw. 70 Tropfen (1,26 bis 2,1 ml) (entsprechend 3 Tropfen x 14 Tage bis 5 Tropfen x 14 Tage) pro Patient.

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

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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

Zu bewertendes Arzneimittel		
Levofloxacin plus Dexamethason (Ducressa®) (Santen 2020b)	22,42 € (5 ml Augentropfen)	20,02 € [1,77 € ¹ ; 0,63 € ²]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Fixkombinationen		
Tobramycin plus Dexamethason (Tobradex®) PZN 4555775 (Novartis 2019)	17,86 € (5 ml Augentropfen)	15,38 € [1,77 € ¹ ; 0,71 € ²]
Neomycinsulfat, Polymyxin-B-sulfat plus Dexamethason (ISOPTO-MAX®) PZN 531128 (Novartis 2017)	19,31 € (5 ml Augentropfen)	16,67 € [1,77 € ¹ ; 0,87 € ²]
Freie Kombinationen		
Antiphlogistische Therapien		
Dexamethason (DEXA OPHTAL®) PZN 2935410 (Winzer 2018)	15,01 € (10 ml Augentropfen)	12,73 € [1,77 € ¹ ; 0,51 € ²]
Nepafenac NEVANAC® PZN 9779321 (Novartis 2018)	29,38 € (5 ml Augentropfen)	26,59 € [1,77 € ¹ ; 1,02 € ²]
Ketorolac Ketorolac Micro Labs PZN 14175246 (Micro Labs 2019)	17,80 € (5 ml Augentropfen)	15,71 € [1,77 € ¹ ; 0,32 € ²]
Antibiotische Therapien		
Neomycinsulfat, Polymyxin-B-sulfat plus Gramicidin (POLYSPECTRAN®) PZN 1305374 (Infectopharm 2019)	17,87 € (5 ml Augentropfen)	15,57 € [1,77 € ¹ ; 0,53 € ²]
<p>1: Rabatt gemäß § 130 SGB V 2: Rabatt gemäß § 130a SGB V GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ml: Milliliter; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch *Die Kosten wurden mit einem Mehrwertsteuersatz von 19 % berechnet. Stand Lauer-Taxe: 01.11.2020 Quelle: (Lauer-Fischer 2020; Santen 2020a)</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-16 beruhen auf den Apothekenabgabepreisen mit Stand 01.11.2020 und einem Mehrwertsteuersatz von 19 %. Parallel- und Reimporte wurden nicht berücksichtigt.

Zu bewertendes Arzneimittel

Levofloxacin plus Dexamethason (Ducressa®)

Der Apothekenabgabepreis von Levofloxacin plus Dexamethason (Ducressa®) Augentropfen beträgt bei einer Packungsgröße von 5 ml 22,42 € (Preis zum Zeitpunkt des Inverkehrbringens).

Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 1 SGB V (0,63 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) ergeben sich 20,02 € zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Angaben zu den Wirkstoffen der zVT basieren auf dem Stand vom 01.11.2020 gemäß Lauer-Taxe (Santen 2020a). Vom gelisteten Apothekenabgabepreis sind die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte gemäß §§ 130 und 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V in Abzug zu bringen, d.h. der Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € sowie der Herstellerrabatt in Höhe von 7 % des ApU.

Tobramycin plus Dexamethason (Tobradex®)

Der Apothekenabgabepreis von Tobramycin plus Dexamethason (Tobradex®) Augentropfen beträgt bei einer Packungsgröße von 5 ml 17,86 €.

Nach dem Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 1 SGB V (0,71 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) ergeben sich 15,38 € zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung.

Neomycinsulfat, Polymyxin-B-sulfat plus Dexamethason (ISOPTO-MAX®)

Der Apothekenabgabepreis von Neomycinsulfat, Polymyxin-B-sulfat plus Dexamethason (ISOPTO-MAX®) Augentropfen beträgt bei einer Packungsgröße von 5 ml 19,31 €.

Nach dem Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 1 SGB V (0,87 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) ergeben sich 16,67 € zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung.

Dexamethason (Dexa Ophtal®)

Der Apothekenabgabepreis von Dexamethason (Dexa Ophtal®) Augentropfen beträgt bei einer Packungsgröße von 10 ml 15,01 €.

Nach dem Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 1 SGB V (0,51 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) ergeben sich je nach Packungsgröße 12,73 € zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung.

Nepafenac (NEVANAC®)

Der Apothekenabgabepreis von Nepafenac (NEVANAC®) Augentropfen beträgt bei einer Packungsgröße von 5 ml 29,38 €.

Nach dem Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 1 SGB V (1,02 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) ergeben sich je nach Packungsgröße 26,59 € zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung.

Ketorolac (Ketorolac Micro Labs)

Der Apothekenabgabepreis von Ketorolac (Ketorolac Micro Labs) Augentropfen beträgt bei einer Packungsgröße von 5 ml 17,80 €.

Nach dem Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 1 SGB V (0,32 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) ergeben sich je nach Packungsgröße 15,71 € zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung.

Neomycinsulfat plus Polymyxin-B-sulfat plus Gramicidin (Polyspectran®)

Der Apothekenabgabepreis von Neomycinsulfat plus Polymyxin-B-sulfat plus Gramicidin (Polyspectran®) Augentropfen beträgt bei einer Packungsgröße von 5 ml 17,87 €.

Nach dem Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 1 SGB V (0,53 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) ergeben sich 15,57 € zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende

Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (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
Zu bewertendes Arzneimittel				
Levofloxacin plus Dexamethason (Ducressa®) (Santen 2020b)	Gesamtpopulation	-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Fixkombinationen				
Tobramycin plus Dexamethason (Tobradex®) (Novartis 2019)	Gesamtpopulation	-	-	-
Neomycinsulfat, Polymyxin-B-sulfat plus Dexamethason (ISOPTO-MAX®) (Novartis 2017)	Gesamtpopulation	-	-	-
Freie Kombinationen				
Antiphlogistische Therapien				
Dexamethason (DEXA OPHTAL®) (Winzer 2018)	Gesamtpopulation	-	-	-

Nepafenac NEVANAC® (Novartis 2018)	Gesamtpopulation	-	-	-
Ketorolac Ketorolac Micro Labs (Micro Labs 2019)	Gesamtpopulation	-	-	-
<i>Antibiotische Therapien</i>				
Neomycinsulfat plus Polymyxin-B-sulfat plus Gramicidin (POLYSPECTRAN®) (Infectopharm 2019)	Gesamtpopulation	-	-	-

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Für das zu bewertende Arzneimittel Levofloxacin plus Dexamethason (Ducressa®) wie auch für die zVT wurden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen gemäß Fachinformation identifiziert, durch die regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen.

Die von der deutschen ophthalmologischen Fachgesellschaft (DOG) empfohlene regelmäßige Kontrolluntersuchung nach Kataraktoperation, in der Regel mittels Spaltlampen-Mikroskop, stellt somit keine direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende GKV-Leistung dar (DOG 2012). Darüber hinaus ist eine Untersuchung mittels Spaltlampen-Mikroskop bereits Bestandteil der Grundpauschale und im Verzeichnis der nicht gesondert berechnungsfähigen Leistungen des EBM-Katalogs enthalten und wird daher an dieser Stelle nicht weiter berücksichtigt (KBV 2020).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
-	-

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-18 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

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
-	-	-	-

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 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 dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Levofloxacin plus Dexamethason (Ducressa®)	Gesamtpopulation	20,02 €	-	-	20,02 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Fixkombinationen					
Tobramycin plus Dexamethason	Gesamtpopulation	15,38 €	-	-	15,38 €
Neomycinsulfat, Polymyxin-B-sulfat plus Dexamethason	Gesamtpopulation	16,67 €	-	-	16,67 €
Freie Kombinationen					
<i>Steroid plus antibiotische Therapie</i>					
Dexamethason + Neomycinsulfat, Polymyxin-B-sulfat plus Gramicidin	Gesamtpopulation	12,73 € + 15,57 € = 28,30 €	-	-	28,30 €
<i>NSAID plus antibiotische Therapie</i>					
Nepafenac + Neomycinsulfat, Polymyxin-B-sulfat plus Gramicidin	Gesamtpopulation	26,59 € + 15,57 € = 42,16 €	-	-	42,16 €
Ketorolac + Neomycinsulfat, Polymyxin-B-sulfat plus Gramicidin	Gesamtpopulation	15,71 € + 15,57 € = 31,28 €	-	-	31,28 €

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Die GKV-Zielpopulation von Levofloxacin plus Dexamethason (Ducressa®), indiziert zur Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen, und zur Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Erwachsenen, umfasst 759.358 bis 979.791 Patienten, siehe Abschnitte 3.2.3 und 3.2.4.

Als weitere Therapieoptionen im AWG stehen die dargestellten Fixkombinationen und freien Kombinationen zur Verfügung. Die Wahl der Therapie erfolgt dabei patientenindividuell. In der Zusammenschau ist daher eine quantitative Einschätzung des zu erwartenden Versorgungsanteils von Levofloxacin plus Dexamethason aufgrund der oben genannten Faktoren einer patientenindividuellen Therapie mit hoher Unsicherheit behaftet.

Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Auf Basis einer von Santen in Auftrag gegebenen Analyse von GKV-Routinedaten zu Verordnungen bei Kataraktoperationen im Rahmen der prä- und postoperativen Infektionsprophylaxe und Entzündungsprophylaxe bzw. -behandlung wurden im Jahr 2017 ca. 77,74 % der Patienten prä- oder postoperativ (+/- 28 Tage) mit einem Ophthalmikum (S01) behandelt, d.h. ca. 22,26% der Patienten erhielten keine Behandlung mit einem Ophthalmikum.

Etwa 55,02 % aller Patienten erhielten prä- oder postoperativ eine Fixkombination aus einem Antibiotikum plus einer antiphlogistischen Therapie (Steroid oder NSAID) (S01CA21, S01CA55, S01CA56, S01CA57) und die verbliebenen ca. 22,72 % erhielten eine Monotherapie oder freie Kombinationstherapie aus Steroid (S01BA), NSAID (S01BC), Antibiotikum (S01AA) bzw. eine Fixkombination aus Steroid und Antiinfektivum (S01CA ohne die oben bereits genannten Fixkombinationen) (Data to Decision AG 2021).

Kontraindikationen

Gemäß der aktuell gültigen Fachinformation von Levofloxacin plus Dexamethason mit Stand September 2020 ist eine Behandlung in folgenden Fällen nicht angezeigt (Santen 2020b):

- 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

Therapieabbrüche

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse traten in der Studie LEADER-7 unter Levofloxacin plus Dexamethason bei 4 von 395 Patienten (1 %) auf (siehe Modul 4). Inwieweit sich diese Werte auch im Versorgungsalltag wiederfinden, kann zu diesem Zeitpunkt nicht beurteilt werden.

Patientenpräferenzen

Patienten- und Arztpräferenzen bei einer Therapieentscheidung können einen Einfluss auf die Versorgungsanteile haben. Da hierzu derzeit keine Daten vorliegen, ist eine datengestützte Berücksichtigung der Patienten- und Arztpräferenzen in der Berechnung des Versorgungsanteils nicht möglich.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Kataraktoperationen werden heutzutage in Deutschland in der Regel ambulant durchgeführt (Kohnen 2009; Wenzel 2017). Lediglich in komplizierten Fällen, wenn beispielsweise Begleiterkrankungen wie Entzündungen, Glaukom oder Netzhauterkrankungen vorliegen, erfolgt der Eingriff stationär. Es ist zu erwarten, dass Levofloxacin plus Dexamethason demnach ebenfalls hauptsächlich im ambulanten Bereich eingesetzt wird.

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.

Es ist daher anzunehmen, dass der tatsächliche Versorgungsanteil deutlich niedriger ist als die Größe der gesamten GKV-Zielpopulation. Eine fundierte Abschätzung zu der tatsächlichen Höhe der zu erwartenden Versorgungsanteile von Ducressa[®] und/oder ihrer Veränderungen ist nicht möglich.

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). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden.

Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Abschnitte 3.3.1 und 3.3.2: Die Angaben zu Dosierung, Behandlungsmodus und Verbrauch wurden der aktuell gültigen Fachinformation von Levofloxacin plus Dexamethason (Ducressa®) mit Stand September 2020 bzw. den aktuell gültigen Fachinformationen der zVT entnommen. Die Recherche erfolgte am 02.11.2020 auf der Internetseite des Fachinfo-Service.

Abschnitt 3.3.3: Die Preisangaben wurden der Lauer-Taxe mit Stand 01.11.2020 unter Berücksichtigung der geltenden und tatsächlich in der Lauer-Taxe sichtbaren Rabatte gemäß der §§ 130 und 130a SGB V entnommen.

Abschnitt 3.3.4: Für die Ermittlung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden die Angaben in den jeweiligen Fachinformationen von Levofloxacin plus Dexamethason (Ducressa®) und der zVT überprüft.

Abschnitt 3.3.5: Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten ergeben sich aus der Zusammenführung der Informationen aus den Abschnitten 3.2.3 und 3.3.1 bis 3.3.4.

Abschnitt 3.3.6: Für die Versorgungsanteile wurden die Fachinformation von Ducressa®, Angaben aus der Literatur und eine von Santen in Auftrag gegebene Analyse zu GKV-Routinedaten bezüglich Verordnungen bei Kataraktoperationen im Rahmen der prä- und postoperativen Infektionsprophylaxe und Entzündungsprophylaxe bzw. -behandlung herangezogen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Data to Decision AG 2021. *Evaluation ophthalmologischer Verordnungen prävalenter Katarakt-Fälle der deutschen GKV-Bevölkerung im Rahmen der prä- und postoperativen Infektionsprophylaxe und Entzündungssprophylaxe bzw. -behandlung.*
2. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) und Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA) 2012. *Leitlinie Nr.19 Katarakt (Grauer Star) im Erwachsenenalter.* Verfügbar unter: <https://www.dog.org/wp-content/uploads/2009/09/Leitlinie-Nr.-19-Katarakt-Grauer-Star-im-Erwachsenenalter.pdf>, abgerufen am: 14.05.2020.
3. Dr. Winzer Pharma GmbH (Winzer) 2018. *Fachinformation DEXA OPHTAL®: Stand: November 2018.* Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/012029>, abgerufen am: 02.11.2020.
4. Infectopharm GmbH (Infectopharm) 2019. *Fachinformation Polyspectran® Tropfen: Stand: März 2019.* Verfügbar unter: <https://infectopharm-docs.com/docs/fi-polyspectran-tropfen.pdf>, abgerufen am: 02.11.2020.
5. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2020. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand: 4. Quartal 2020.* Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_4._Quartal_2020.pdf, abgerufen am: 10.11.2020.
6. Kohnen T., Baumeister M., Kook D. et al. 2009. *Cataract surgery with implantation of an artificial lens.* Deutsches Arzteblatt international 106 (43), S. 695–702.
7. Lauer-Fischer GmbH (Lauer-Fischer) 2020. *WEBAPO Infosystem LAUER-Taxe Kompetenz online 2020.* Verfügbar unter: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>, abgerufen am: 01.11.2020
8. Micro Labs GmbH (Micro Labs) 2019. *Fachinformation Ketorolac Micro Labs 5 mg/ml Augentropfen, Lösung: Stand: Oktober 2019.* Verfügbar unter: https://www.gelbe-liste.de/produkte/Ketorolac-Micro-Labs-5-mg-ml-Augentropfen-Loesung_1081498, abgerufen am: 02.11.2020.
9. Novartis Pharma GmbH (Novartis) 2017. *Fachinformation ISOPTO-MAX®: Stand: Mai 2017.* Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/004077>, abgerufen am: 02.11.2020.
10. Novartis Pharma GmbH (Novartis) 2018. *Fachinformation NEVANAC® 1 mg/ml Augentropfensuspension: Stand: August 2018.* Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/013997>, abgerufen am: 02.11.2020.
11. Novartis Pharma GmbH (Novartis) 2019. *Fachinformation TOBRADEX®: Stand: August 2019.* Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/009429>, abgerufen am: 02.11.2020.
12. Santen GmbH (Santen) 2020a. *Berechnung der Jahrestherapiekosten von Levofloxacin und Dexamethason (Ducressa®) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.*

13. Santen Oy (Santen) 2020b. *Fachinformation Ducressa 1 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung. Stand September 2020.*
14. Wenzel M., Dick H. B., Scharrer A. et al. 2017. *Ambulante und stationäre Intraokularchirurgie 2016 Ergebnisse der aktuellen Umfrage von DGII, DOG, BVA und BDOC. Ophthalmologie 0 (29), S. 185–194.*

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die folgenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Levofloxacin und Dexamethason wurden aus der aktuell gültigen Fachinformation von Ducressa[®] mit Stand September 2020 übernommen (Santen 2020b).

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.

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

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.

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 Ducessa 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 Ducessa 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.

Weitere ausführliche Informationen sind bitte der vollständigen, aktuellen und verbindlichen Fachinformation zu Ducressa® zu entnehmen. Die Fachinformation ist bei einer Behandlung mit Levofloxacin und Dexamethason unbedingt zu beachten. Die für den Stand dieses Nutzendossiers relevante Fachinformation ist Modul 5 beigelegt.

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 besteht keine von den zuvor genannten abweichenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Da es sich um ein dezentrales Verfahren (DCP) handelt, wurde die folgende Beschreibung aus dem RMS Abschlussbericht DE/H/6215-6217/001/DC mit Stand Mai 2020 entnommen (BfArM 2020).

Regelmäßige aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollte Folgendes berücksichtigen:

- Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel sind gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG

vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der europäischen Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vorzulegen. Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss das europäische Internetportal für Arzneimittel kontinuierlich auf die Data Lock Points (DLP) und die Häufigkeit der Vorlage des nächsten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichts überprüfen.

- Für Arzneimittel, die nach der Rechtsgrundlage von Artikel 10(1) oder Artikel 10a der Richtlinie 2001/83/EG zugelassen sind, müssen keine routinemäßigen regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte eingereicht werden, sofern in der EURD-Liste nichts anderes angegeben ist.
- Falls der Wirkstoff in Zukunft von der EURD-Liste gestrichen wird, weil die Marktzulassung in allen außer einem Mitgliedsstaat zurückgezogen wurde, setzt sich der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit diesem Mitgliedsstaat in Verbindung und schlagen DLP und Häufigkeit für weitere regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte zusammen mit einer Begründung vor.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

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

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.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die folgende Beschreibung wurde dem EPAR für Ducressa® der EMA (Stand Mai 2020) entnommen (Santen 2020a).

Tabelle 3-21: Maßnahmen zur Risikominimierung aus dem EU Risk-Management-Plan

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Keine	Keine	Keine
Wichtige potenzielle Risiken		
Keine	Keine	Keine

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 besteht keine von den zuvor genannten abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Gegenwärtig sind keine von der Fachinformation oder dem Risk-Management-Plan abweichenden weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung zu benennen.

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 besteht keine von den zuvor genannten abweichenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Zur Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.4.1 bis 3.4.5 wurden die folgenden Quellen verwendet:

- Fachinformation Ducressa® (Santen 2020b)
- RMS Final Assessment Report Dexamethasone/Levofloxacin (BfArM 2020)
- Risk Management Plan für Ducressa® (Santen 2020a)

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) 2020. *RMS Final Assessment Report. Overview and List of Questions. Dexamethasone/Levofloxacin. DE/H/6215-6217/001/DC.*
2. Santen Oy (Santen) 2020a. *EU Risk Management Plan for DUCRESSA (dexamethasone sodium phosphate + levofloxacin hemihydrate).*
3. Santen Oy (Santen) 2020b. *Fachinformation Ducressa 1 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung. Stand September 2020.*

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-22 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
Dosierung, Art und Dauer der Anwendung			
1	Postoperative Behandlung	Nach Abschluss einer einwöchigen Therapie mit Ducressa Augentropfen <u>wird</u> eine erneute Beurteilung des Patienten <u>empfohlen</u> , um die Notwendigkeit der weiteren Verabreichung von Kortikosteroid-Augentropfen als Monotherapie zu beurteilen. (S.2, Abschnitt 4.2)	Nein *
2	Untersuchung der Augen mit Spaltlampenmikroskop	Die Behandlungsdauer <u>kann</u> von den Risikofaktoren des Patienten und dem Operationsergebnis abhängen und <u>muss</u> vom Arzt nach der Untersuchung mit einem Spaltlampenmikroskop und in Abhängigkeit vom Schweregrad des Krankheitsbildes festgelegt werden. (S.2, Abschnitt 4.2)	Ja
Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung			

3	Postoperative Untersuchung	Wann immer es die klinische Einschätzung erfordert, <u>sollte</u> der Patient unter Vergrößerung untersucht werden, z. B. mit Spaltlampen-Biomikroskopie und gegebenenfalls mit Fluorescein-Färbung. (S.3, Abschnitt 4.4)	Nein
4	Kontrolle des Augeninnendrucks	In jedem Fall <u>ist es ratsam</u> , den Augeninnendruck häufig zu kontrollieren. (S.3, Abschnitt 4.4)	Nein
5	Überweisung an Augenarzt	Wenn bei einem Patienten Symptome wie verschwommenes Sehen oder andere Sehstörungen auftreten, <u>sollte</u> 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. (S.3, Abschnitt 4.4)	Nein
6	Postoperative Überwachung	Es liegen Berichte vor, dass Benzalkoniumchlorid Reizungen am Auge und trockene Augen hervorrufen und den Tränenfilm und die Hornhautoberfläche beeinträchtigen kann. Es <u>sollte</u> daher bei Patienten mit trockenen Augen und bei Patienten mit geschädigter Hornhaut mit Vorsicht angewendet werden. Bei längerer Anwendung <u>sollten</u> die Patienten überwacht werden. (S.4, Abschnitt 4.4)	Nein
* Fällt zudem zeitlich und als Leistung mit Punkt 2 zusammen.			

Die deutsche ophthalmologische Fachgesellschaft (DOG) empfiehlt als Routine-Kontrollintervalle nach Kataraktoperation „in den ersten postoperativen Tagen mehrfach je nach OP-Verlauf und Befund, in den folgenden zwei Monaten in größeren Abständen“ (DOG 2012). Eine ophthalmologische Untersuchung erfolgt hierbei regelhaft mittels Spaltlampen-Mikroskop.

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Fachinformation von Ducressa® hat den Stand von September 2020 (Santen 2020).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-22, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-22 bei.

Es wurden keine zwingend erforderlichen Leistungen identifiziert, die nicht bereits Bestandteil des EBM sind.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Es wurde die EBM Version (2020/4. Quartal) herangezogen (KBV 2020).

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) und Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA) 2012. *Leitlinie Nr.19 Katarakt (Grauer Star) im Erwachsenenalter*. Verfügbar unter: <https://www.dog.org/wp->

[content/uploads/2009/09/Leitlinie-Nr.-19-Katarakt-Grauer-Star-im-Erwachsenenalter.pdf](#),
abgerufen am: 14.05.2020.

2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2020. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand: 4. Quartal 2020*. Verfügbar unter:
[https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt - Stand 4. Quartal 2020.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_4._Quartal_2020.pdf), abgerufen
am: 10.11.2020.
3. Santen Oy (Santen) 2020. *Fachinformation Ducressa 1 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung. Stand September 2020*.