

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

*Aflibercept (Eylea®)*

Bayer Vital GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 02.09.2014

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	10
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	16
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	18
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	21

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	8
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-8: Ergebnisse des indirekten Vergleichs VISTA, VIVID, RESTORE, REVEAL– Effektschätzer und Konfidenzintervalle nach Bucher Modell mit zufälligen Effekten .....	11
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-10: Übersicht der Ergebnisse pro Endpunkt bezüglich Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagesicherheit.....	15
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	18
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	19
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	20
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20

### **Abbildungsverzeichnis**

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AMD	Altersabhängige Makuladegeneration
ARR	Absolute Risikoreduktion
ATC-Code	Anatomical Therapeutic Chemical / Defined Daily Dose Classification (anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem)
BCVA	Best Corrected Visual Acuity (bestkorrigierte Sehschärfe)
DMÖ	Diabetisches Makulaödem
EQ-5D	Euro Quality of Life Questionnaire-5 Dimensions
EQ-VAS	Euro Quality of Life Questionnaire-Visual Analogue Scale
ETDRS	Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study
Fc	Fragment, crystallizable (kristallisierbares Fragment)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HrQoL	Health-related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
IgG1	Immunglobulin G1
KI	Konfidenzintervall
Max.	Maximal
Min.	Minimal
NEI VFQ-25	National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire
OR	Odds Ratio
PlGF	Placental Growth Factor (Plazenta-Wachstumsfaktor)
RCT	Randomized Controlled Trial
RESTORE	Ranibizumab Monotherapy or Combined with Laser versus Laser Monotherapy for Diabetic Macular Edema
REVEAL	Efficacy and Safety of Ranibizumab (Intravitreal Injections) in Patients With Visual Impairment Due to Diabetic Macular Edema
RR	Relatives Risiko
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor)
VISTA	VEGF Trap-Eye: Investigation of Safety, Treatment effect, and Anatomic outcomes in DME
VIVID	VEGF Trap-Eye In Vision Impairment Due to DME
ZVV	Zentralvenenverschluss

## 1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

### 1.1 Administrative Informationen

*Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.*

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Bayer Vital GmbH
<b>Anschrift:</b>	Gebäude K56 51366 Leverkusen

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

<b>Name:</b>	Dr. Theodor Struch
<b>Position:</b>	Senior Market Access Manager
<b>Adresse:</b>	Gebäude K 56 51366 Leverkusen
<b>Telefon:</b>	+49 214 30 51055
<b>Fax:</b>	+49 214 30 68406
<b>E-Mail:</b>	theodor.struch@bayer.com

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Bayer Pharma AG
<b>Anschrift:</b>	13342 Berlin

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

*Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)*

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Aflibercept
<b>Handelsname:</b>	Eylea® 40mg/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche bzw. Eylea® 40mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
<b>ATC-Code:</b>	S01LA05

*Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)*

Der zu bewertende Wirkstoff Aflibercept zählt zu den sogenannten *Anti-Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF)-Therapien, die sich in der Therapie des diabetischen Makulaödems (DMÖ) als wirksam erwiesen haben. Strukturell handelt es sich bei Aflibercept um ein Fusionsprotein, das zur Bindung der Zielproteine die relevantesten extrazellulären Anteile der VEGF-Rezeptoren VEGFR-1 und VEGFR-2 mit dem kristallisierbaren Fragment (Fc)-Anteil eines Immunglobulin G1 (IgG1) verbindet. Aufgrund dieser Molekülstruktur bildet Aflibercept einen „Köder“-Rezeptor mit hoher Bindungsaffinität für alle VEGF-A-Isoformen sowie für VEGF-B und den Plazenta-Wachstumsfaktor (PlGF). Die Bindungsaffinität von Aflibercept zu den Zielproteinen ist höher als die der nativen VEGF-Rezeptoren.

Aflibercept wurde speziell zum Eingreifen in Prozesse entwickelt, die mit einer erhöhten Gefäßpermeabilität und dem Wachstum neuer Blutgefäße einhergehen. Die kompetitive Bindung und Inaktivierung aller VEGF-A-Isoformen sowie von PlGF und VEGF-B verringert die Gefäßpermeabilität und hemmt neovaskuläres Wachstum. Somit ist Aflibercept zur

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Therapie neovaskulärer Augenerkrankungen, die zu Netzhautödemen, Ischämien und Blutungen führen, geeignet.

Aflibercept unterscheidet sich von Ranibizumab durch eine höhere Bindungsaffinität und das breitere Wirkspektrum, denn Aflibercept bindet im Gegensatz zu Ranibizumab zusätzlich PIGF, der nach aktuellen Erkenntnissen beim DMÖ vermehrt nachweisbar ist.

Der Wirkmechanismus der Steroide als weiteres zugelassenes Arzneimittel ist im Gegensatz zur Anti-VEGF-Therapie durch eine immunsuppressive Wirkung gekennzeichnet, die zu einer Unterdrückung der Freisetzung von Interleukin-1 führt.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Eylea <sup>®</sup> wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems (DMÖ).	06.08.2014	C
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Eylea® wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD).	22.11.2012
Eylea® wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschlusses (ZVV).	26.08.2013

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
C	Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ)	Ranibizumab

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

Im Rahmen einer G-BA Beratung wurde am 17.03.2014 für die Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ bei Beteiligung der Fovea Ranibizumab und ohne Beteiligung der Fovea Fokal/grid-Laserfotokoagulation als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Es wird vorausgesetzt, dass ein klinisch signifikantes Makulaödem nach *Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS)-Kriterien vorliegt.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Das hier relevante Anwendungsgebiet von Aflibercept lautet „Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems“ – eine Subgruppe bestehend aus DMÖ-Patienten ohne foveale Beteiligung existiert im Rahmen dieses Anwendungsgebietes nicht, da eine Visusbeeinträchtigung aufgrund des DMÖ nur bei Beteiligung der Fovea auftritt.

Der Zusammenhang zwischen einer Visusbeeinträchtigung und der Lage des DMÖ wird u. a. von *Gardner et al.* (2009) belegt. Es wurde gezeigt, dass es nur dann zu einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems kommt, wenn das Zentrum der Fovea betroffen ist. Demnach existiert eine Subgruppe aus Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ ohne foveale Beteiligung nicht, so dass im relevanten Anwendungsgebiet Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ ausschließlich der Wirkstoff Ranibizumab (Lucentis®) die zweckmäßige Vergleichstherapie bildet.

### **1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen**

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

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

Für die Indikation DMÖ liegt keine direkt vergleichende Studie zwischen dem zu bewertenden Wirkstoff Aflibercept und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ranibizumab vor. Aus diesem Grunde wurde zur Bestimmung des medizinischen Zusatznutzens von Aflibercept gegenüber Ranibizumab ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher durchgeführt.

Grundlage dafür bilden die vier randomisierten, kontrollierten Studien VISTA, VIVID (Aflibercept) und RESTORE, REVEAL (Ranibizumab), die über einen einheitlichen Brückenkompator (Laserbehandlung in Verbindung mit Scheininjektion) verfügen. Die Studienergebnisse von Aflibercept und Ranibizumab wurden zunächst jeweils meta-analytisch zusammengefasst; die meta-analytischen Ergebnisse wurden anschließend nach Bucher im indirekten Vergleich ausgewertet.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien VISTA und VIVID belegen für alle Endpunkte, die eine Verbesserung des Krankheitszustandes abbilden, den Vorteil von Aflibercept gegenüber der Laserbehandlung in der Therapie des DMÖ, darunter den:

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“: der adjustierte Unterschied für Aflibercept versus Laser liegt bei 23,8% ( $p < 0,0001$ ; RR 3,83 [2,52; 5,82]).
- „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“: der adjustierte Unterschied für Aflibercept versus Laser liegt bei -9,4% ( $p < 0,01$ ; RR 0,05 [0,01; 0,27]).

Im indirekten Vergleich zeigen sich in der Kategorie „Morbidity“ ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede für die Behandlung mit Aflibercept im Vergleich zu Ranibizumab:

- Für die „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ sowie die „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Aflibercept vor. Die Patienten gewannen durchschnittlich 4,81 [2,52; 7,11] bzw. 2,95 [1,16; 4,73] mehr ETDRS-Buchstaben unter der Therapie mit Aflibercept.
- In der Auswertung des „Anteils an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ liegt mit einem Odds Ratio von 0,28 [0,08; 0,99] und einer absoluten Risikoreduktion (ARR) von -0,09 [0,02; 0,16] ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Aflibercept vor.
- Für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ konnte eine ARR von -0,11 [-0,20; -0,03] ermittelt werden.

Die Endpunkte aus den Kategorien „Mortality“, „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ sowie „Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit“ zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Wirkstoffen Aflibercept und Ranibizumab.

Tabelle 1-8: Ergebnisse des indirekten Vergleichs VISTA, VIVID, RESTORE, REVEAL–Effektschätzer und Konfidenzintervalle nach Bucher Modell mit zufälligen Effekten

<b>Mortality</b>	<b>OR [95% KI]</b>	<b>RR [95% KI]</b>	<b>ARR [95% KI]</b>
Gesamtmortality	1,62 [0,07; 35,47]	1,61 [0,08; 33,70]	-0,01 [-0,05; 0,04]
<b>Morbidity</b> (kontinuierliche Variablen)	<b>Mittlerer Unterschied [95% KI]</b>		
Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert (ETDRS Buchstaben)	4,81 [2,52; 7,11]		
Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert (ETDRS Buchstaben)	2,95 [1,16; 4,73]		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Morbidität</b> (binäre Variablen, jeweils nach Woche 52)	<b>OR</b> <b>[95% KI]</b>	<b>RR</b> <b>[95% KI]</b>	<b>ARR</b> <b>[95% KI]</b>
Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben	1,74 [0,83; 3,65]	1,49 [0,78; 2,84]	-0,11 [-0,20 ; -0,03]
Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben	1,32 [0,65; 2,68]	1,00 [0,60; 1,65]	-0,12 [-0,26; 0,01]
Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben	0,23 [0,03; 1,86]	0,24 [0,03; 1,90]	0,05 [-0,01; 0,11]
Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben	0,28 [0,08; 0,99]	0,31 [0,09; 1,04]	0,09 [0,02; 0,16]
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)</b>	<b>Mittlerer Unterschied</b> <b>[95% KI]</b>		
NEI VFQ-25 <sup>1</sup>	-1,83 [-5,72; 2,06]		
Subskala Aktivitäten in der Nähe <sup>1</sup>	-5,00 [-11,48; 1,48]		
Subskala Aktivitäten in der Ferne <sup>1</sup>	-3,05 [-8,84; 2,74]		
EQ-VAS <sup>2</sup>	3,91 [-0,43; 8,25]		
<b>Unerwünschte Ereignisse (UE)</b>	<b>OR</b> <b>[95% KI]</b>	<b>RR</b> <b>[95% KI]</b>	<b>ARR</b> <b>[95% KI]</b>
Okulare UE <sup>1</sup>	0,66 [0,35; 1,25]	0,83 [0,59; 1,16]	0,1 [-0,05; 0,25]
Nicht-okulare UE <sup>1,3</sup>			
- VISTA versus RESTORE	0,70 [0,31; 1,55]	0,97 [0,76; 1,23]	-0,04 [-0,19; 0,12]
- VIVID versus RESTORE	1,97 [0,94; 4,14]	1,27 [0,96; 1,66]	0,15 [-0,02; 0,32]
Schwerwiegende UE	0,77 [0,36; 1,66]	0,81 [0,45; 1,46]	0,04 [-0,09; 0,17]
Okulare SUE <sup>1</sup>	2,17 [0,09; 54,78]	2,19 [0,09; 53,62]	0,01 [-0,03; 0,05]
Nicht-okulare SUE <sup>1</sup>	0,65 [0,26; 1,64]	0,70 [0,33; 1,49]	0,06 [-0,08; 0,2]
1 Studiengrundlage: VISTA, VIVID und RESTORE    2 Studiengrundlage: VISTA, VIVID und REVEAL 3 Aufgrund eines Belegs für Heterogenität zwischen den Aflibercept Studien erfolgte der indirekte Vergleich zwischen Aflibercept und Ranibizumab für den Endpunkt „Nicht-okulare UE“ getrennt für die Studien VISTA und VIVID.			

*Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
C	Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems (DMÖ)	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

In der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten zeigt sich insgesamt ein patientenrelevanter Zusatznutzen durch die Behandlung mit Aflibercept im Vergleich zu Ranibizumab. Dieser Zusatznutzen ergibt sich aus einem höheren Nutzen von Aflibercept gegenüber Ranibizumab in der Kategorie „Morbidity“. In den Endpunkten der Kategorien „Mortalität“, „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ sowie „Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit“ zeigen sich keine Unterschiede zwischen den betrachteten Arzneimitteln. Aus methodischen Gründen kann die Höhe des Zusatznutzens allerdings nicht quantifiziert werden, was in den folgenden Abschnitten erläutert wird.

Der indirekte Vergleich basiert auf insgesamt vier randomisiert kontrollierten Studien (RCT) mit einheitlichem Brückenkomparator (Lasertherapie und Scheininjektion). Die Evidenzstufe der einzelnen zugrundeliegenden Studien ist jeweils mit Ib zu bewerten. Bei allen vier Studien wird das Verzerrungspotenzial auf der jeweiligen Studienebene als niedrig eingestuft.

Da Fragestellung und Studiendesign für die jeweiligen Wirkstoffe annähernd identisch und die Ergebnisse für die betrachteten Endpunkte zwischen den wirkstoffgleichen Studien gleichgerichtet und homogen sind, konnten die Ergebnisse im Rahmen von Meta-Analysen jeweils statistisch zusammengefasst werden. Die qualitative Ergebnissicherheit auf Studienebene wird zusammenfassend als hoch eingestuft und somit die Aussagesicherheit des indirekten Vergleichs mit „Hinweis“ bewertet.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ausmaß des Zusatznutzens:

**Mortalität:** Ein Zusatznutzen oder -schaden wird nicht abgeleitet, da kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Aflibercept und Ranibizumab vorliegt. Die Validität der Ergebnisse ist darüber hinaus eingeschränkt, da es sich bei der DMÖ nicht um eine tödliche Krankheit handelt. Die Mortalität wurde in allen eingeschlossenen Studien als unerwünschtes Ereignis erfasst.

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse:** Für diese Endpunkte liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Ein Zusatznutzen oder -schaden wird nicht abgeleitet.

**Morbidität:** Die Aussagekraft der erhobenen patientenrelevanten Endpunkte ist als hoch einzustufen. Es liegen verschiedene Auswertungen hinsichtlich der Änderung der bestkorrigierten Sehschärfe vor. Sehschärfemessungen erfolgten jeweils durch einen standardisierten Sehtest, der eine objektive und zuverlässige Messung gewährleistet.

- Für die Endpunkte „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ sowie „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ ergibt sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Aflibercept. Da es sich bei den beiden Endpunkten um kontinuierliche Variablen handelt, kann das Ausmaß des Zusatznutzens nach IQWiG-Methodik nicht quantifiziert werden.
- Für die Endpunkte „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ sowie „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben ( $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben) nach 52 Wochen“ zeigen die Effektschätzer deutliche numerische, teilweise statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Aflibercept auf. So ist z. B. die Wahrscheinlichkeit für Patienten mit Aflibercept eine Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen zu erlangen um 49% höher als unter der Behandlung mit Ranibizumab. Aufgrund der hohen Varianz und den vergleichsweise breiten Konfidenzintervallen von indirekten Vergleichen im Gegensatz zu direkten Vergleichsstudien lässt sich für die Morbiditätsendpunkte nicht in allen Effektmaßen ein statistisch signifikanter Vorteil ableiten. Der Zusatznutzen kann daher für diese Endpunkte nicht quantifiziert werden. Auf Basis der OR von 0,28 [0,08; 0,99] für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ ist das Ausmaß des Zusatznutzens für diesen Endpunkt nicht quantifizierbar, mindestens gering.

**Zusammenfassend:** Unter Berücksichtigung der Morbiditätsendpunkte zur Sehschärfe zeigt sich ein **Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** bei der Behandlung mit Aflibercept im Vergleich zur Behandlung mit Ranibizumab bei Patienten mit visusbeeinträchtigendem DMÖ.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Übersicht der Ergebnisse pro Endpunkt bezüglich Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagesicherheit

<b>Endpunkt</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>	<b>Aussagesicherheit</b>
<b>Mortalität</b>		
Gesamtmortalität	Kein Beleg für einen Zusatznutzen/-schaden	
<b>Morbidität (jeweils nach Woche 52)</b>		
Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert	Nicht quantifizierbar	Hinweis
Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert	Nicht quantifizierbar	Hinweis
Anteil Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen	Nicht quantifizierbar	Hinweis
Anteil Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen	Kein Beleg für einen Zusatznutzen/-schaden	
Anteil Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen	Nicht quantifizierbar	Hinweis
Anteil Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen	Nicht quantifizierbar, mindestens gering	Hinweis
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)</b>		
NEI VFQ-25	Kein Beleg für einen Zusatznutzen/-schaden	
EQ-VAS	Kein Beleg für einen Zusatznutzen/-schaden	
<b>Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit</b>		
Inzidenz unerwünschter Ereignisse im Studienverlauf	Kein Beleg für einen Zusatznutzen/-schaden	

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

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

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

Beim diabetischen Makulaödem (DMÖ) handelt es sich um eine Komplikation der diabetischen Retinopathie, die wiederum einen Folgeschaden des *Diabetes mellitus* darstellt.

Die Zielpopulation des im Rahmen dieses Nutzendossiers betrachteten Wirkstoffs Aflibercept besteht gemäß Fachinformation aus erwachsenen Patienten mit einer diagnostizierten Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ. Da eine Visusbeeinträchtigung im Rahmen eines DMÖ nur bei Beteiligung der Fovea auftritt und Patienten mit einer rein extrafovealen Pathologie keine auf das DMÖ rückführbaren Visusbeeinträchtigungen aufweisen, zählen ausschließlich DMÖ-Patienten mit fovealer Beteiligung zur Zielpopulation.

Zur Bestimmung der Prävalenz des visusbeeinträchtigenden DMÖ in Deutschland wurden die Prävalenzraten aus den Publikationen von *Petrella et al.* (2012) und *Minassian et al.* (2012) als beste Quellen identifiziert. Diese liegen bei 2,56% bzw. 2,64% aller Diabetiker. Auf dieser Basis ist von einer Gesamtzahl von 147.524 bis 152.134 prävalenten Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ in Deutschland im Jahr 2014 auszugehen.

Die 1-Jahres-Inzidenz einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ liegt bei 0,37% aller Diabetiker (*Petrella et al.*, 2012), woraus sich eine Gesamtzahl von 21.322 inzidenten Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ in Deutschland im Jahr 2014 ergibt.

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

Aufgrund der weiterhin steigenden Inzidenz des *Diabetes mellitus* und der damit verbundenen potenziellen Zunahme von Patienten mit DMÖ ist die Therapieoptimierung der Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ von hoher klinische Relevanz.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die bisher zum Einsatz kommende Anti-VEGF-Therapie Ranibizumab kann beeinträchtigte Sehfähigkeit wiederherstellen, erhalten und partiell verbessern. Dennoch zeigt die tägliche klinische Praxis, dass das DMÖ nach wie vor zu den visusbedrohenden Erkrankungen zählt. Damit besteht Bedarf für innovative Therapien, die über eine hohe Wirksamkeit im Sinne einer deutlichen Sehfähigkeitsverbesserung in Verbindung mit einem günstigen Sicherheitsprofil verfügen.

Mit Aflibercept steht nun eine neue Behandlungsoption zur Verfügung, die in der Lage ist den klinischen Bedarf zu decken. Aflibercept steigert die Sehfähigkeit von Patienten erheblich und nachhaltig bei einem in klinischen Studien belegten, günstigen Nebenwirkungsprofil.

Aflibercept bindet und inaktiviert nicht nur alle VEGF-A-Isoformen mit höherer Affinität als die natürlichen Rezeptoren, sondern zusätzlich auch den PlGF, dem ebenfalls eine Rolle in der Entwicklung und dem Fortschreiten des DMÖ zugeschrieben wird.

Auch für bereits vorbehandelte Patienten, die auf eine Anti-VEGF-Therapie mit Ranibizumab bisher nicht ansprechen oder mittlerweile nicht mehr darauf ansprechen, steht nun ein weiterer, noch potenterer VEGF-Inhibitor zur Verfügung, der ein höheres Potenzial aufweist sowohl morphologische als auch funktionelle Therapieerfolge zu erzielen.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
C	Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems (DMÖ).	128.346 - 132.357

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
C	Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ	Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ	Nicht quantifizierbar	128.346 - 132.357

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

*Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
C	Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ	<b>Im ersten Behandlungsjahr:</b>	
		8.316,64 €	1.067.407.477,44 € (min.)
			1.100.765.520,48 € (max.)
		<b>In den Folgejahren:</b>	
		0 € (min.)	0 € (min.)
6.237,48 € (max.)	825.574.140,36 € (max.)		

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>	
Im ersten Behandlungsjahr:	
	1.067.407.477,44 € (min.)
	1.100.765.520,48 € (max.)
In den Folgejahren:	
	0 € (min.)
	825.574.140,36 € (max.)

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

<b>Anwendungsgebiet</b>		<b>Bezeichnung der Patientengruppe</b>	<b>Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro</b>	<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
<b>Kodierung<sup>a</sup></b>	<b>Kurzbezeichnung</b>			
C	Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ	Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ	<b>Im ersten Behandlungsjahr:</b>	
			8.316,64 €	1.067.407.477,44 € (min.)
				1.100.765.520,48 € (max.)
			<b>In den Folgejahren:</b>	
			0 € (min.)	0 € (min.)
6.237,48 € (max.)	825.574.140,36 € (max.)			
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-16 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-15.

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>	
Im ersten Behandlungsjahr:	
	1.067.407.477,44 € (min.)
	1.100.765.520,48 € (max.)
In den Folgejahren:	
	0 € (min.)
	825.574.140,36 € (max.)

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
C	Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ	Ranibizumab	Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ	<b>Im ersten Behandlungsjahr:</b>	
				3.575,52 € (min.)	458.903.689,92 € (min.)
				14.302,08 € (max.)	1.892.980.402,56 € (max.)
				<b>In den Folgejahren:</b>	
				0 € (min.)	0 € (min.)
				14.302,08 € (max.)	1.892.980.402,56 € (max.)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Intravitreale Injektionen sind entsprechend medizinischer Standards und geltender Richtlinien nur von einem qualifizierten Arzt mit Erfahrung in der Durchführung intravitrealer Injektionen durchzuführen. Generell müssen eine adäquate Anästhesie und Asepsis, einschließlich des Einsatzes eines topischen Breitbandmikrobizids gewährleistet werden. Die chirurgische Händedesinfektion, sterile Handschuhe, ein steriles Abdecktuch und ein steriler Lidsperrer werden empfohlen.

Jede Fertigspritze oder Durchstechflasche von Eylea<sup>®</sup> darf nur zur Behandlung eines einzigen Auges verwendet werden. Die Fertigspritze oder Durchstechflasche von Eylea<sup>®</sup> enthält mehr als die empfohlene Dosis von 2mg. Die überschüssige Menge ist vor der Injektion zu verwerfen. Injektion des gesamten Volumens könnte in einer Überdosierung resultieren.

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Vor der Anwendung kann die ungeöffnete Blisterpackung oder die Durchstechflasche von Eylea<sup>®</sup> bis zu 24 Stunden bei Raumtemperatur (unter 25°C) aufbewahrt werden. Nach dem Öffnen der Blisterverpackung oder der Durchstechflasche muss die weitere Handhabung unter aseptischen Bedingungen erfolgen. Die Lösung ist vor der Anwendung visuell auf Schwebstoffe, Verfärbungen oder jegliche Veränderungen der äußeren Erscheinung zu überprüfen und in diesem Falle zu verwerfen. Zur intravitrealen Injektion ist eine 30 G x ½ Zoll-Injektionsnadel zu verwenden. Für weitere Informationen siehe Fachinformation von Eylea<sup>®</sup> (Stand 08/2014).

Unmittelbar nach der intravitrealen Injektion sollten Patienten auf einen Anstieg des Augeninnendrucks kontrolliert werden. Für den Bedarfsfall sollte steriles Besteck zur Durchführung einer Parazentese zur Verfügung stehen. Nach einer intravitrealen Injektion sollten Patienten instruiert werden, unverzüglich alle Symptome zu melden, die auf eine Endophthalmitis hinweisen.

Neben der Kennzeichnung in der Fach- und Gebrauchsinformation als routinemäßige Maßnahme zur Risikominimierung, wird für einige bedeutende Risiken (identifiziert: Endophthalmitis, intraokulare Entzündung, vorübergehender Anstieg des Augeninnendrucks,

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Einrisse des retinalen Pigmentepithels, Netzhautleinriss, Netzhautablösung, Katarakt; potentiell: Medikationsfehler, Anwendung außerhalb des bestimmungsgemäßen Gebrauchs und Embryo-Feto-Toxizität) als zusätzliche Maßnahme ein Schulungsprogramm für Ärzte und Patienten durchgeführt.