

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

*Aflibercept (Eylea®)*

Bayer Vital GmbH

**Modul 3 D**

*Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines  
Makulaödems infolge eines retinalen  
Venentastverschlusses (VAV)*

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	16
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	16
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	20
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	20
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	24
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	26
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	35
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	36
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	36
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	38
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	43
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	43
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	48
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	50
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	52
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	59
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	61
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	63
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	64
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	66
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation .....	66
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	68
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	70
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	70
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	79
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	80
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	80

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Ergebnisse der COMRADE-B-Studie (9).....	11
Tabelle 3-2: Durchschnittlicher Buchstabengewinn (BCVA) nach sechs Monaten in der BRIGHTER-Studie (29).....	14
Tabelle 3-3: Visusverlauf der Patienten mit makulärem VAV unter GRID-Laser (früh bzw. spät) und ohne Behandlung (32).....	15
Tabelle 3-4: Risiko für die Entwicklung eines weiteren retinalen Venenverschlusses (34)....	29
Tabelle 3-5: Prävalenzraten des Venenastverschlusses in der Gutenberg Health-Studie (8) ..	30
Tabelle 3-6: Kategorien des Visusverlusts (42) .....	31
Tabelle 3-7: Sehfähigkeit der Patienten mit Venenastverschluss aus der Gutenberg Health-Studie (8) .....	32
Tabelle 3-8: Ermittlung der Prävalenz des VAV in Deutschland im Jahr 2015 .....	33
Tabelle 3-9: Verhältnis der Patientenpopulationen mit ZVV und VAV in der Nutzenbewertung zu Aflibercept zur Plausibilisierung der Schätzung.....	34
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	35
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	36
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	44
Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	48
Tabelle 3-14: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	49
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	51
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	53
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	56
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	58
Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	60
Tabelle 3-20: Maßnahmen zur Risikominimierung .....	71

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Mittlere Veränderung der BCVA in der COMRADE-B-Studie .....	12
Abbildung 2: Mittlere Veränderung der BCVA in der RABAMES-Studie (modifiziert nach (28) .....	13
Abbildung 3: Veränderung der BCVA unter Ranibizumab (oben) und GRID-Laser (unten) im Verlauf von 12 Monaten (modifiziert nach (30)) .....	14
Abbildung 4: Visusverlauf der Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines makulären VAV unter GRID-Laser und ohne Behandlung (31) .....	15
Abbildung 5: Waagrechter schematischer Schnitt durch den Augapfel (3).....	21
Abbildung 6: Querschnitt des Auges mit Darstellung der Lage der Venen (2) .....	22
Abbildung 7: Klassifikation des retinalen Venenastverschlusses in Abhängigkeit vom Ort der Blockade. a) Hauptvene an der Papille; b) Hauptvene außerhalb der Papille; c) kleiner Makulaast; d)-f) periphere Äste ohne Makulabeteiligung (7).....	23
Abbildung 8: Rohe Prävalenzrate (pro 1.000 Pers.) des retinalen Venenastverschlusses nach Alter und Geschlecht (28).....	28

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AMD	Altersabhängige Makuladegeneration
ATC-Index	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Index
AVP	Apothekenverkaufspreis
BCVA	Best Corrected Visual Acuity (bestkorrigierte Sehschärfe)
BVA	Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.
DDD	Defined Daily Dose
DE	Dosiseinheit
DEX	Dexamethason
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DMÖ	Diabetisches Makulaödem
DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
IU	International Unit
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NEI VFQ-25	National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire
OCT	Optical Coherence Tomography (optische Kohärenztomographie)
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
RAN	Ranibizumab
RG	Retinologische Gesellschaft
RMP	Risk Management Plan
RVV	Retinaler Venenverschluss
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
VAV	Venenastverschluss

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)
VerfO	Verfahrensordnung
VMT	Vitreomakuläre Traktion
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
ZVV	Zentralvenenverschluss

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

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

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

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Für den zu bewertenden Wirkstoff Aflibercept (Eylea®) wird im Anwendungsgebiet „Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenastverschlusses (VAV)“ seitens Bayer Vital GmbH (kurz BAYER) alleinig der Wirkstoff Ranibizumab (Lucentis®) als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) benannt. Andere Therapieoptionen stellen keine ZVT im Anwendungsgebiet dar.

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Am 05.11.2014 hat ein Beratungsgespräch zur Bestimmung der ZVT beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) stattgefunden (Beratungsanforderung 2014-B-085). Wie im Beratungsgespräch mitgeteilt und in der finalen Fassung der Niederschrift festgehalten, bestimmt der G-BA sowohl Ranibizumab als auch die GRID-Lasertherapie als ZVT für das Anwendungsgebiet „Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen VAV“ (1, 2). BAYER hat bereits während des Beratungstermins geäußert, dieser Festlegung nicht folgen zu können und die Lasertherapie nicht als eine gegenüber Ranibizumab gleichwertige Therapie im Anwendungsgebiet anzuerkennen. Im Anschluss an das Gespräch wurde weitere Evidenz zur Überlegenheit der Anti-Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-Therapie gegenüber der Lasertherapie von BAYER an den G-BA nachgereicht, die jedoch nicht zu einer Revidierung der ZVT-Entscheidung des G-BA führte. BAYER akzeptiert auch weiterhin die GRID-Lasertherapie nicht als ZVT im Anwendungsgebiet, da mehrere Studien der Evidenzstufe Ib vorliegen, die eine Überlegenheit der Anti-VEGF-Therapie gegenüber der GRID-Lasertherapie belegen und damit zeigen, dass die GRID-Lasertherapie nicht als gleichwertige Therapie im Anwendungsgebiet angesehen werden kann.

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

*Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Da BAYER der Bestimmung von mehreren ZVT durch den G-BA im hier relevanten Anwendungsgebiet nicht zustimmt, wird im Folgenden begründet, warum einzig Ranibizumab ZVT sein kann.

Die Auswahl der ZVT erfolgte anhand der Bestimmungen und Kriterien, die der G-BA in Kapitel 5, Abschnitt 2, § 6 seiner Verfahrensordnung (VerfO) vorgibt (3). Laut VerfO ist die ZVT regelhaft nach Maßstäben zu bestimmen, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die ZVT muss eine zugelassene bzw. im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) erbringbare Leistung sein (Kriterien 1 bzw. 2) und nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (Kriterium 4) – vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.

### **Zugelassene bzw. im Rahmen der GKV erbringbare Therapieoptionen**

Das hier relevante Anwendungsgebiet von Aflibercept (Eylea®) ist die Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenastverschlusses. In Deutschland sind derzeit zwei Wirkstoffe (Ranibizumab und Dexamethason) sowie die GRID-Laserkoagulation zur Therapie in dieser Indikation zugelassen bzw. im Rahmen der GKV erbringbar.

Bei Ranibizumab (Lucentis®) handelt es sich um einen VEGF-Inhibitor, der seit dem Jahr 2011 in Deutschland zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge eines Makulaödems aufgrund eines retinalen Venenast- oder Zentralvenenverschlusses zugelassen ist (4). Dexamethason (Ozurdex®) gehört zur Gruppe der Corticosteroide und ist seit 2010 zur Behandlung eines Makulaödems als Folge eines retinalen Venenast- oder Zentralvenenverschlusses zugelassen (5). Die GRID-Laserkoagulation ist eine im Rahmen der GKV erbringbare Leistung, die bei einem Venenastverschluss angewendet werden kann. Im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) für die Berufsgruppe der Augenärzte sind Punktwerte für die lokale bzw. flächige Laserkoagulation zur Destruktion von erkranktem Gewebe an Retina und Chorioidea angegeben, die zur Abrechnung dieser Prozedur genutzt werden können (6).

### **Medizinische Bewertung der Therapieoptionen**

Die Anti-VEGF-Therapie stellt die derzeit wirksamste und daher im praktischen Alltag vorrangig empfohlene Therapieoption zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen VAV dar. Ranibizumab ist hinsichtlich der nachhaltigen Visusverbesserung sowohl gegenüber dem Dexamethason-Implantat als auch gegenüber der GRID-Lasertherapie deutlich überlegen und wird von den einschlägigen Fachgesellschaften als Therapie erster Wahl klassifiziert (7, 8). Im Folgenden werden sowohl die Aussagen aus den Stellungnahmen sowie die wichtigsten Studien und Aspekte zur Überlegenheit von Ranibizumab gegenüber dem Dexamethason-Implantat und der GRID-Laserkoagulation zusammengefasst.

### ***Empfehlungen der Fachgesellschaften***

In Deutschland existieren bislang keine offiziellen medizinisch-wissenschaftlichen Leitlinien für die Behandlung des Makulaödems infolge eines VAV, es gibt aber Empfehlungen bzw. Konsensdokumente in Form gemeinsamer Stellungnahmen der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG), der Retinologischen Gesellschaft (RG) sowie des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA) aus den Jahren 2010 bzw. 2012 zu therapeutischen Strategien in der Behandlung des Makulaödems infolge eines retinalen Venenverschlusses (RVV) (7, 8). Die im Jahr 2010 veröffentlichte Stellungnahme beinhaltet eine ausführliche Darstellung von Therapieoptionen, Studienergebnissen und Empfehlungen, die Stellungnahme aus dem Jahr 2012 ist als Ergänzung der Version von 2010 zu verstehen. Als grundsätzlich anwendbare Therapieoptionen zur Behandlung des VAV werden die Wirkstoffe Ranibizumab, Bevacizumab, Dexamethason und Triamcinolon sowie als nichtmedikamentöses Verfahren die GRID-Laserkoagulation genannt.

Bei den Wirkstoffen Bevacizumab und Triamcinolon handelt es sich um Wirkstoffe, die im hier relevanten Anwendungsgebiet nur off-Label eingesetzt werden. Für die Ermittlung der ZVT haben beide Wirkstoffe aufgrund der fehlenden Zulassung keine Relevanz.

Den Empfehlungen der Fachgesellschaften zufolge stellte die Gabe von VEGF-Inhibitoren bereits im Jahr 2010 die beste – und damit mittlerweile auch sehr etablierte und in der Praxis erprobte – Therapie des VAV mit Makulaödem dar (7). Die Injektion eines Dexamethason-Implantats wird als eine Alternative bei fehlendem Ansprechen auf VEGF-Inhibitoren genannt (7). Wörtlich heißt es: „*Bezüglich der Wirksamkeit und der Nebenwirkungen sind die VEGF-Inhibitoren Ranibizumab oder Bevacizumab den Kortisonpräparaten<sup>1</sup> überlegen.*“ (7) Aufgrund der steroidbedingten Sicherheitsprobleme wird vom Einsatz von Dexamethason zudem bei vielen Subgruppen, z. B. bei jungen Patienten, bei Patienten mit Aphakie, Pseudophakie mit Vorderkammerlinse, eingenähter Hinterkammerlinse, bekannter Steroidresponse, fortgeschrittenem Glaukom sowie klarer Linse, grundsätzlich abgeraten (8).

In der Stellungnahme von 2012 wird bezüglich der Überlegenheit von Ranibizumab gegenüber Dexamethason darauf hingewiesen, dass es bis dato keine direkt vergleichenden Studien zwischen den beiden zugelassenen Wirkstoffen Ranibizumab und Dexamethason gibt, sodass der Wirkunterschied der Substanzen nur geschätzt und nicht bewiesen werden kann (8). Es wird aber erwähnt, dass mit Spannung die Ergebnisse der damals bereits angelaufenen *Head-to-Head*-Studien erwartet werden, um eine Überarbeitung der Empfehlungen vornehmen und noch deutlichere Empfehlungen aussprechen zu können. Ergebnisse dieser Studie (COMRADE-B) liegen mittlerweile vor und belegen die Überlegenheit von Ranibizumab gegenüber Dexamethason (9, 10). Die Kernergebnisse werden in den folgenden Abschnitten dargestellt.

---

<sup>1</sup> Mit Kortisonpräparaten sind hier vor allem (Ozurdex<sup>®</sup>) Dexamethason und Triamcinolon (Volon A<sup>®</sup>) gemeint.

Die GRID-Laserkoagulation wurde bereits in der Stellungnahme aus dem Jahr 2010 von den Fachgesellschaften als weniger effektiv eingestuft als die Behandlung mit VEGF-Inhibitoren (7). In der Stellungnahme von 2012 wird diese Einschätzung explizit bestätigt. Wörtlich heißt es: „[...] *Das bedeutet nicht, dass der GRID-Laser beim VAV nicht mehr angewendet werden darf, aber bekräftigt die Einstufung als second line Therapie.*“ (8). Zudem heißt es, dass es „[...] *unklar ist, ob bei einer ischämischen Makulopathie oder einem makulären VAV eine GRID-Laserkoagulation sinnvoll ist.*“ und dass „[...] *beim makulären VAV in prospektiven und randomisierten Studien durch eine GRID-Laserkoagulation kein besserer Visus als in der Kontrollgruppe erreicht werden konnte.*“ (7). Die Fachgesellschaften distanzieren sich damit deutlich von der GRID-Laserkoagulation als Therapie erster Wahl.

### **Vergleich von Ranibizumab und Dexamethason**

Die *Head-to-Head*-Studie COMRADE-B ist die beste Evidenz zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ranibizumab im direkten Vergleich mit Dexamethason in der Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines VAV und zeigt deutliche statistisch signifikante Vorteile von Ranibizumab (n=126) gegenüber Dexamethason (n=118) in allen patientenrelevanten Endpunkten (9, 10). Es liegt noch keine Vollpublikation vor, aber die zentralen Ergebnisse wurden im Rahmen von Abstracts und Postern bei Kongressen (z. B. ARVO Annual Meeting, Orlando 2014) (9) sowie bei ClinicalTrials.gov (NCT 01396057) veröffentlicht.

Nach sechs Monaten wurden u. a. folgende Endpunkte beurteilt: die mittlere durchschnittliche Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe (*best corrected visual acuity, BCVA*) im Verlauf (primärer Endpunkt), die mittlere Veränderung der BCVA, die Reduktion der Netzhautdicke, die sehbezogene Lebensqualität gemessen mit dem *National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire* (NEI VFQ-25) sowie das Auftreten von unerwünschten Ereignissen. In Tabelle 3-1 sind sowohl der primäre als auch die publizierten sekundären Endpunkte aus dem Abstract von Hattenbach (2014) dargestellt, die allesamt die Überlegenheit von Ranibizumab (RAN) gegenüber Dexamethason (DEX) im direkten Vergleich deutlich bestätigen (9).

Tabelle 3-1: Ergebnisse der COMRADE-B-Studie (9)

<b>Endpunkte</b>	<b>RAN 0,5mg</b>	<b>DEX 0,7mg</b>	<b>p-Wert</b>
Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA im Verlauf von 6 Monaten [95%-KI]	+14,15 [12,51; 15,79]	+9,66 [7,90; 11,43]	p<0,0001
Mittlere Veränderung der BCVA nach 6 Monaten (BCVA) [95%-KI]	+16,18 [14,04;18,32]	+8,10 [5,79;10,40]	p<0,0001
Mittlere Reduktion der Netzhautdicke (Reduktion in µm) nach 6 Monaten [SD]	-275 [±210]	-130 [±211]	p<0,001
Mittlere Veränderung der sehbezogenen Lebensqualität (NEI VFQ-25) nach 6 Monaten [SD]	7,1 [±10,1]	2,8 [±12,4]	p=0,003
BCVA=bestkorrigierte Sehschärfe; DEX=Dexamethason; RAN=Ranibizumab; SD=Standardabweichung			

In Abbildung 1 ist die Veränderung der Sehschärfe in beiden Studienarmen über den Zeitraum von sechs Monaten dargestellt, die Daten hierzu stammen von ClinicalTrials.gov (10). Klar zu erkennen ist, dass sich die Sehschärfe in beiden Studienarmen zunächst bis zum Monat 2 verbesserte. Während die Sehschärfe unter Ranibizumab aber bis zum Monat 6 noch weiter anstieg bzw. konstant blieb, verschlechterte sie sich unter Dexamethason deutlich.

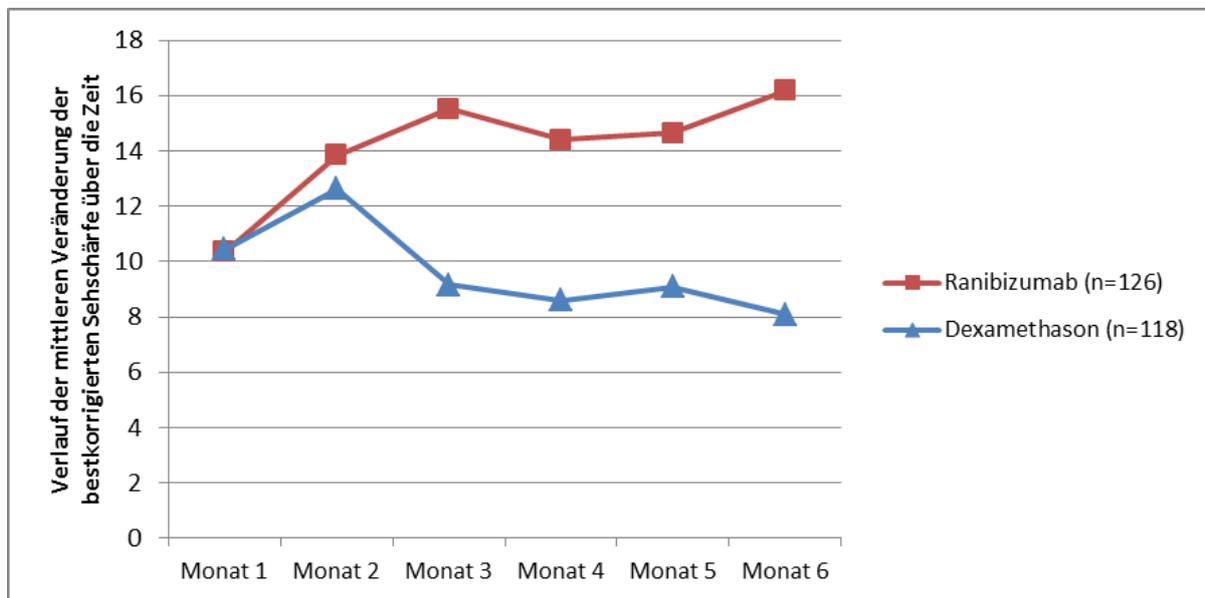


Abbildung 1: Mittlere Veränderung der BCVA in der COMRADE-B-Studie

Insgesamt bestätigen die Ergebnisse der COMRADE-B-Studie damit die Ergebnisse der Phase III-Zulassungsstudie BRAVO von Ranibizumab (11, 12) sowie der Phase III-Zulassungsstudie GENEVA von Dexamethason (13, 14), in denen die Wirksamkeit der Substanzen jeweils gegenüber Scheininjektionen verglichen wurden. Bereits in diesen Studien zeigte sich, dass der Visusgewinn unter Ranibizumab nicht nur höher, sondern vor allem auch nachhaltiger ist als unter Dexamethason. Zudem wurden im Rahmen der GENEVA-Studie auch verstärkt die unter Dexamethason auftretenden Nebenwirkungen auffällig. Diese wurden bereits in der aktuellen Konsensempfehlung der Fachgesellschaften betont (8). Als problematisch werden vor allem die sehr häufige Kataraktentwicklung bei 30% der Dexamethason-Patienten (unter Ranibizumab nur 4-7%) sowie ein erhöhter Augeninnendruck bei 33% der Dexamethason-Patienten (unter Ranibizumab nur 2-4%) beschrieben (8). Auch in der Literatur finden sich deutliche Hinweise auf relevante unerwünschte Wirkungen von Dexamethason. Neben der signifikanten Erhöhung des Augeninnendrucks und der Kataraktentwicklung (15-20) gibt es eine größere Fehleranfälligkeit z. B. in Bezug auf die intrakapsuläre Applikation (21), mögliche Migration des Implantats (22-25), Ausbildung einer narbigen vitreomakulären Traktion (VMT) (26), ggf. bis hin zum Makulaloch (27) und relevante Blutungen in etwa 20% der Prozeduren (15). Zudem ist die Applikation des Dexamethason-Implantats mittels einer 22 Gauge-Kanüle über die Pars plana der im Vergleich zur Anti-VEGF-Injektion für den Patienten deutlich traumatischere Eingriff (15).

Die Überlegenheit von Ranibizumab gegenüber Dexamethason ist damit sowohl im größeren Wirkungs- wie auch im geringeren Nebenwirkungsspektrum begründet. Wichtig ist in diesem Zusammenhang die Tatsache, dass die in den Studien belegte Wirkdauer des Dexamethason-Implantats mit einer maximalen Wirkung nach zwei Monaten und anschließendem Abfall der Sehschärfe nicht mit dem empfohlenen Dosierungsintervall von sechs Monaten in Einklang zu bringen ist. Bei einer Verkürzung des Applikationsintervalls zwischen zwei Dexamethason-Implantationen würde die Rate an Nebenwirkungen weiter ansteigen, weshalb auch in der Fachinformation bezüglich einer wiederholten Injektion innerhalb von weniger als sechs Monaten zur Zurückhaltung geraten wird (5).

### ***Vergleich von Ranibizumab und GRID-Lasertherapie***

Die Überlegenheit von Ranibizumab gegenüber der GRID-Lasertherapie in der Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines VAV wurde in verschiedenen Studien direkt und indirekt nachgewiesen. So wurde z. B. in der RABAMES- und in der BRIGHTER-Studie kürzlich gezeigt, dass die Behandlung mit Ranibizumab einer Laserbehandlung überlegen ist – und dass auch die Kombination aus Ranibizumab und Laser keinen Vorteil gegenüber einer alleinigen Ranibizumab-Therapie zeigt (28, 29).

In der RABAMES-Studie wurde die Überlegenheit von Ranibizumab gegenüber GRID-Laser hinsichtlich der Verbesserung der Sehschärfe deutlich belegt (28). Die Patienten in den drei Studienarmen erhielten entweder eine GRID-Laserbehandlung oder drei Injektionen Ranibizumab im monatlichen Abstand oder eine Kombination aus beidem. Die durchschnittliche Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe nach sechs Monaten im Vergleich zum Ausgangsvisus betrug im Laserarm nur zwei Buchstaben, wohingegen die Patienten im Ranibizumab-Arm durchschnittlich 17 Buchstaben gewonnen hatten. Im Kombinationsarm hatten die Patienten sechs Buchstaben gewonnen (siehe Abbildung 2).

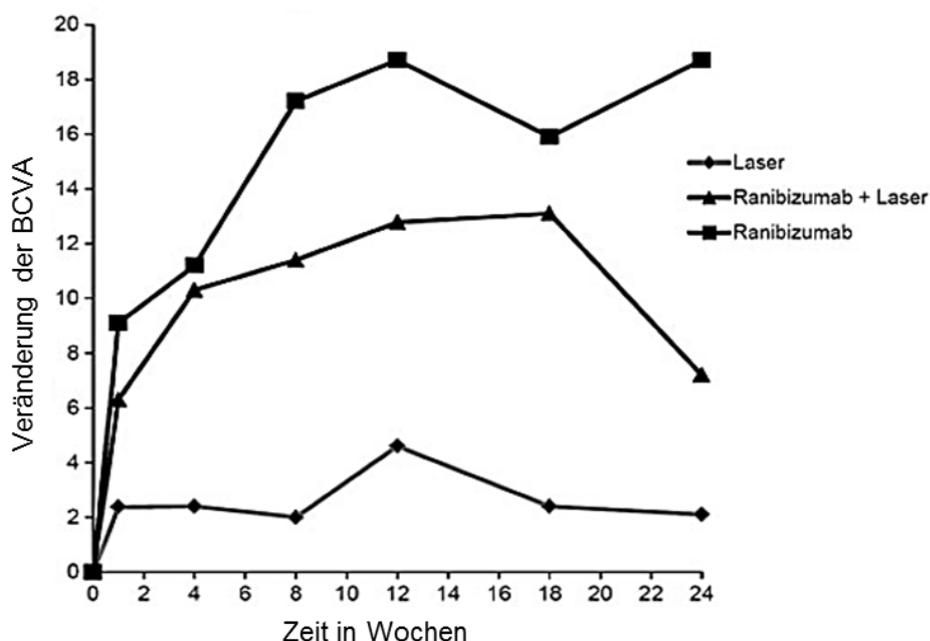


Abbildung 2: Mittlere Veränderung der BCVA in der RABAMES-Studie (modifiziert nach (28))

Die Ergebnisse der BRIGHTER-Studie bestätigen diese Resultate. Es zeigte sich, dass die Patienten im Ranibizumab-Arm nach sechs Monaten durchschnittlich zehn Buchstaben mehr an Sehschärfe als die mit dem GRID-Laser behandelten Patienten gewonnen hatten (29). Tabelle 3-2 enthält eine Darstellung des durchschnittlichen Buchstabengewinns getrennt nach ischämischem/nicht-ischämischem VAV. Die Ergebnisse zeigen die deutliche Überlegenheit in beiden Gruppen, wobei sie in der Gruppe von Patienten mit nicht-ischämischem VAV besonders ausgeprägt ist.

Tabelle 3-2: Durchschnittlicher Buchstabengewinn (BCVA) nach sechs Monaten in der BRIGHTER-Studie (29)

	Ischämischer VAV	Nicht-ischämischer VAV
<b>Ranibizumab</b>	+14,3 Buchstaben	+11,9 Buchstaben
<b>Ranibizumab + Laser</b>	+14,4 Buchstaben	+11,8 Buchstaben
<b>Laser</b>	+9,2 Buchstaben	+2,7 Buchstaben

In der Publikation Tan et al. (2014) sind die Ergebnisse einer etwas kleineren randomisierten kontrollierten Studie dargestellt, in der auch die Wirksamkeit von Ranibizumab direkt mit der GRID-Lasertherapie verglichen wurde – hier liegen 1-Jahres-Daten vor (30). Diese belegen ebenfalls die deutliche Überlegenheit von Ranibizumab: Nach zwölf Monaten hatten die Patienten im Ranibizumab-Arm durchschnittlich 12,5 Buchstaben gewonnen, während die Patienten im GRID-Laser-Arm durchschnittlich 1,6 Buchstaben verloren hatten (siehe Abbildung 3). Unter Ranibizumab lag der Anteil an Patienten, die mindestens 15 Buchstaben nach zwölf Monaten gewonnen hatten, bei 53%, unter GRID-Laser nur bei 19%.

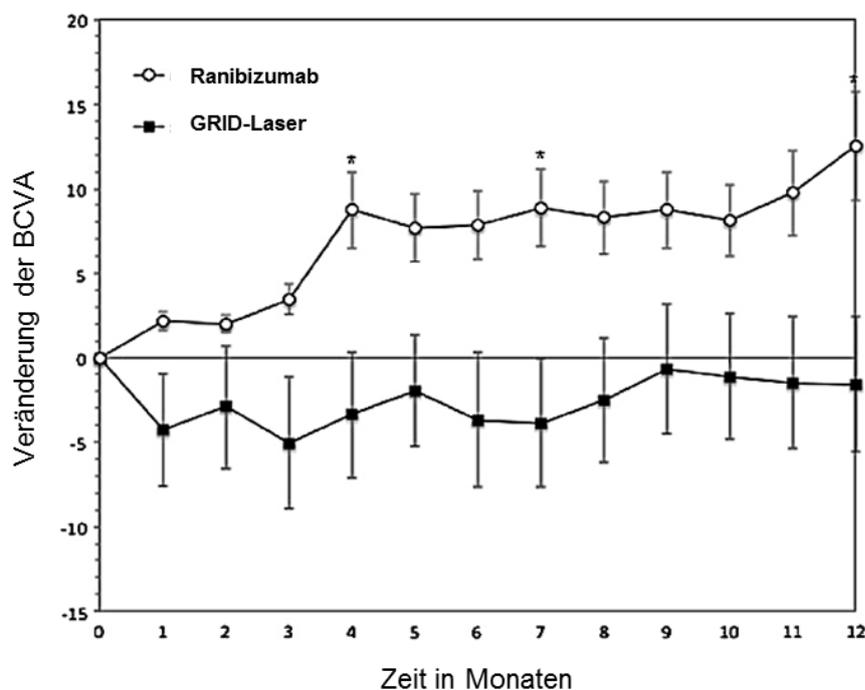


Abbildung 3: Veränderung der BCVA unter Ranibizumab (oben) und GRID-Laser (unten) im Verlauf von 12 Monaten (modifiziert nach (30))

In einigen früheren Studien wurde sogar gezeigt, dass die GRID-Lasertherapie bei Patienten mit makulärem VAV keine besseren Wirksamkeitsergebnisse zeigt als der Spontanverlauf. Battaglia et al. (1999) zeigten, dass Patienten mit Makulaödem infolge eines makulären VAV, die mit GRID-Laser behandelten wurden weder nach 12 noch 24 Monaten gegenüber den nicht-behandelten Patienten einen Vorteil hatten (31) (siehe Abbildung 4).

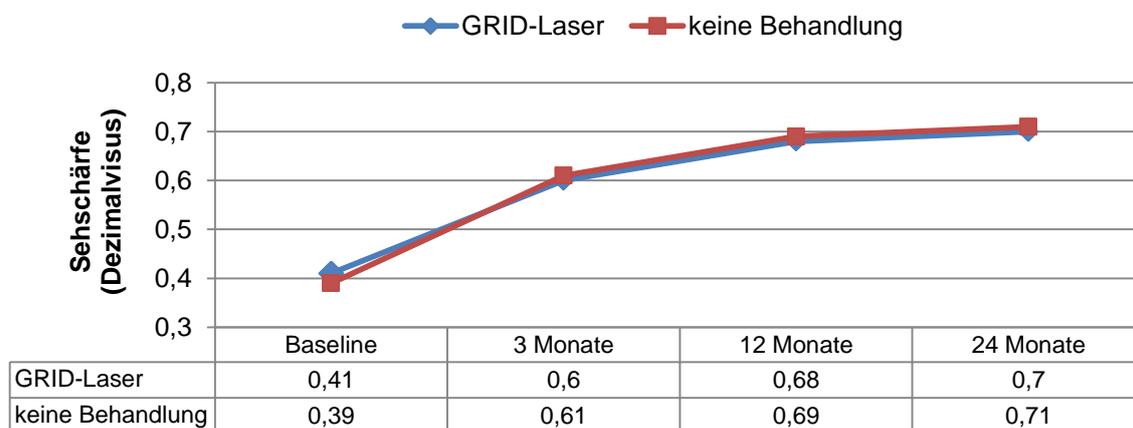


Abbildung 4: Visusverlauf der Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines makulären VAV unter GRID-Laser und ohne Behandlung (31)

In einer anderen Publikation veröffentlichten Battaglia et al. (1999) Daten einer weiteren Studie an Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines makulären VAV, die zur gleichen Schlussfolgerung führen (32). Die GRID-Lasertherapie zeigt weder früh eingesetzt (nach 3 Monaten) noch spät eingesetzt (nach 6 bis 18 Monaten) einen Nutzen im Vergleich zur Nicht-Behandlung in Bezug auf die Visusentwicklung (hier als logMAR berichtet; siehe Tabelle 3-3). Daher raten die Autoren hier vom Einsatz einer GRID-Laserkoagulation ab.

Tabelle 3-3: Visusverlauf der Patienten mit makulärem VAV unter GRID-Laser (früh bzw. spät) und ohne Behandlung (32)

	Sehschärfe (logMAR-Visus)		
	GRID-Laser (früh)	GRID-Laser (spät)	Ohne Behandlung
<b>Baseline</b>	0,40 ( $\pm 0,13$ )	0,43 ( $\pm 0,15$ )	0,42 ( $\pm 0,13$ )
<b>3 Monate</b>	0,22 ( $\pm 0,07$ )	0,20 ( $\pm 0,05$ )	0,21 ( $\pm 0,06$ )
<b>12 Monate</b>	0,16 ( $\pm 0,07$ )	0,16 ( $\pm 0,07$ )	0,15 ( $\pm 0,07$ )
<b>24 Monate</b>	0,16 ( $\pm 0,08$ )	0,14 ( $\pm 0,08$ )	0,15 ( $\pm 0,08$ )

In der Gesamtschau liegt ein solides Evidenzgerüst vor, das zeigt, dass die GRID-Lasertherapie nicht annähernd so wirksam und therapeutisch gleichwertig zu Ranibizumab ist. Der Wirksamkeitsnachweis des GRID-Lasers geht auf eine einzige Studie aus dem Jahr 1984 zurück, in der ein positiver Effekt einer Laserbehandlung nachgewiesen werden konnte (33,

34). Für Ranibizumab existieren hingegen zahlreiche Studien, in denen eine deutliche und nachhaltige Visusverbesserung bei VAV-Patienten durch Ranibizumab nachgewiesen werden konnte (9-12, 28-30).

Aus den dargestellten Studienergebnissen sowie Empfehlungen der Fachgesellschaften leitet sich somit eindeutig ab, dass Ranibizumab sowohl gegenüber Dexamethason als auch der GRID-Laserkoagulation überlegen ist und zu deutlich stärkeren und nachhaltigeren Visusverbesserungen in der Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines retinalen VAV führt. Daraus ist zu folgern, dass einzig Ranibizumab als ZVT im hier relevanten Anwendungsgebiet gelten kann.

### **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 Angaben stammen im Wesentlichen aus den Dokumenten, die bereits zwischen BAYER und dem G-BA im Rahmen der Beratungsanfrage und Durchführung der Beratung ausgetauscht wurden. Quellen waren dabei die Stellungnahmen der Fachgesellschaften sowie relevante Studien zu den Wirkstoffen Ranibizumab und Dexamethason sowie der GRID-Laserkoagulation im Anwendungsgebiet VAV.

### **3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1**

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss [G-BA]. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2014-B-085. 2014.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss [G-BA]. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V, Vorgang: 2014-B-085 Aflibercept. 2014.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss [G-BA]. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009, zuletzt geändert am 19. Juni 2014 veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 18.11.2014 B1, in Kraft getreten am 19. November 2014. 2014.
4. Novartis. Fachinformation: LUCENTIS® 10 mg/ml Injektionslösung, Stand der Information: 09/2014. 2014.

5. Allergan. Fachinformation: OZURDEX® 700 Mikrogramm intravitreales Implantat, Stand der Information: 08/2014. 2014.
6. Kassenärztliche Bundesvereinigung [KBV]. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 1. Quartal 2015, erstellt am 26.01.2015 (V.7.1). 2015; Available from: <http://applications.kbv.de/ebm/EBMGesamt.htm>.
7. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft [DOG], Retinologische Gesellschaft [RG], Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. [BVA]. Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands zur Therapie des Makulaödems beim retinalen Venenverschluss, Stand der Information: 04/2010. 2010.
8. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft [DOG], Retinologische Gesellschaft [RG], Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. [BVA]. Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zur Therapie des Makulaödems beim retinalen Venenverschluss: Therapeutische Strategien, Stand der Information: 06/2012. 2012.
9. Hattenbach L-O. Efficacy and Safety of 0.5 mg Ranibizumab compared with 0.7 mg dexamethasone intravitreal implant in patients with branch retinal vein occlusion over 6 months: The COMRADE-B study [Poster Session: Posterior segment, new techniques. May 05, 11:00am-12:45pm]. ARVO Annual Meeting; Orlando2014.
10. Novartis Pharmaceuticals. Efficacy and Safety of Ranibizumab Intravitreal Injections Versus Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients With Branch Retinal Vein Occlusion (BRVO) (COMRADE-B) [NCT01396057]. 2014; Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01396057?sect=X01256#all>.
11. Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, Gray S, Saroj N, Rundle AC, et al. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1102-12 e1. Epub 2010/04/20.
12. Brown DM, Campochiaro PA, Bhisitkul RB, Ho AC, Gray S, Saroj N, et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology*. 2011;118(8):1594-602. Epub 2011/06/21.
13. Haller JA, Bandello F, Belfort R, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, et al. Randomized, Sham-Controlled Trial of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Macular Edema due to Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1134-46.
14. Haller JA, Bandello F, Belfort R, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, et al. Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Macular Edema Related to Branch or Central Retinal Vein Occlusion: Twelve-Month Study Results. *Ophthalmology*. 2011;118(12):2453-60.

15. Ohne Autor. Dexamethasone: intravitreal implant. Prescrire international. 2011;20(118):178-9. Epub 2011/07/15.
16. de Smet MD. Corticosteroid intravitreal implants. *Developments in ophthalmology*. 2012;51:122-33. Epub 2012/04/21.
17. Ford JA, Lois N, Royle P, Clar C, Shyangdan D, Waugh N. Current treatments in diabetic macular oedema: systematic review and meta-analysis. *BMJ open*. 2013;3(3). Epub 2013/03/05.
18. London NJ, Chiang A, Haller JA. The dexamethasone drug delivery system: indications and evidence. *Advances in therapy*. 2011;28(5):351-66. Epub 2011/04/16.
19. Mayer WJ, Wolf A, Kernt M, Kook D, Kampik A, Ulbig M, et al. Twelve-month experience with Ozurdex for the treatment of macular edema associated with retinal vein occlusion. *Eye (London, England)*. 2013. Epub 2013/04/20.
20. Meyer LM, Schönfeld CL. Secondary Glaucoma After Intravitreal Dexamethasone 0.7 mg Implant in Patients with Retinal Vein Occlusion: A one-Year Follow-Up. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics : the official journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2013. Epub 2013/03/14.
21. Ram J, Agarwal AK, Gupta A, Gupta A. Phacoemulsification and intraocular lens implantation after inadvertent intracapsular injection of intravitreal dexamethasone implant. *BMJ case reports*. 2012;2012. Epub 2012/12/14.
22. Cronin KM, Govind K, Kurup SK. Late migration of dexamethasone implant into anterior chamber. *Archives of ophthalmology*. 2012;130(6):711. Epub 2012/07/18.
23. Turaka K, Kwong HM, Jr., De Souza S. Intravitreal implant migration into anterior chamber in a post-vitrectomy eye with central retinal vein occlusion and persistent macular edema. *Ophthalmic surgery, lasers & imaging retina*. 2013;44(2):196-7. Epub 2013/02/14.
24. Voykov B, Bartz-Schmidt KU. Dislocation of dexamethasone intravitreal implant. *Archives of ophthalmology*. 2012;130(6):706. Epub 2012/07/18.
25. Pardo-López D, Francés-Muñoz E, Gallego-Pinazo R, Díaz-Llopis M. Anterior chamber migration of dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex®). *Graefes archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 2012;250(11):1703-4. Epub 2011/08/24.
26. Bakri SJ, Omar AF. Evolution of vitreomacular traction following the use of the dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex) in the treatment of macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics : the official journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2012;28(5):547-9. Epub 2012/04/28.
27. de Benedetto U, Battaglia Parodi M, Knutsson KA, Lattanzio R, Bandello F, Iacono P. Macular hole after injection of dexamethasone intravitreal implant for macular oedema

- due to central retinal vein occlusion. *Acta ophthalmologica*. 2013;91(1):e75-7. Epub 2012/08/07.
28. Pielen A, Mirshahi A, Feltgen N, Lorenz K, Korb C, Junker B, et al. Ranibizumab for Branch Retinal Vein Occlusion Associated Macular Edema Study (RABAMES): six-month results of a prospective randomized clinical trial. *Acta ophthalmologica*. 2014;Epub ahead of print.
  29. Larsen M, Boscia F, Gerding H, Mones J, Pearce I, Priglinger S, et al. Individually dosed ranibizumab, alone or combined with laser, versus laser alone in branch retinal vein occlusion patients with visual impairment due to macular edema- 6 month results of the BRIGHTER study. *EURETINA Abstract*2014.
  30. Tan MH, McAllister IL, Gillies ME, Verma N, Banerjee G, Smithies LA, et al. Randomized Controlled Trial of Intravitreal Ranibizumab Versus Standard Grid Laser for Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2014;157(1):237-47.
  31. Battaglia Parodi M, Saviano S, Bergamini L, Ravalico G. Grid laser treatment of macular edema in macular branch retinal vein occlusion. *Doc Ophthalmol*. 1999;97(3-4):427-31.
  32. Battaglia Parodi M, Saviano S, Ravalico G. Grid laser treatment in macular branch retinal vein occlusion. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 1999;237(12):1024-7.
  33. The Branch Vein Occlusion Study Group. Argon Laser Photocoagulation for Macular Edema in Branch Vein Occlusion. *Am J Ophthalmol*. 1984;98(3):271-82.
  34. McIntosh RL, Mohamed Q, Saw SM, Wong TY. Interventions for Branch Retinal Vein Occlusion : An Evidence-Based Systematic Review. *Ophthalmology*. 2007;114(5):835-54.

## 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.

#### Überblick über die Erkrankung

Bei einem Makulaödem infolge eines retinalen VAV handelt es sich um eine Erkrankung der Netzhaut im Auge, bei welcher ein Ast einer Netzhautvene blockiert ist und in dessen Folge es zur Ausbildung eines Makulaödems kommen kann. Der Venenverschluss ist eine der häufigsten vaskulären Erkrankungen der Netzhaut, die eine Bedrohung des Sehvermögens darstellt (1, 2). Dazu zählen neben Venenastverschlüssen auch Verschlüsse der Zentralvene bzw. der Stammvene ([Hemi-] Zentralvenenverschlüsse), die seltener vorkommen, aber in der Regel einen schwereren Verlauf aufweisen. Beim Venenastverschluss ist nur ein Ast einer Netzhautvene betroffen. Zum besseren Verständnis der Erkrankung erfolgen zunächst einige Erklärungen zur Anatomie und Funktion des Auges bzw. der Netzhaut.

**Netzhaut:** Die Netzhaut (*Retina*) befindet sich an der Innenseite des Auges (siehe Abbildung 5) und enthält Sinneszellen und Neurone, die den Lichtreiz – nachdem dieser Hornhaut, Linse und Glaskörper durchquert hat – aufnehmen, weiterverarbeiten und diese Information an die Sehzentren des Gehirns übermitteln (3). Während in der zentralen Netzhaut vorwiegend Zapfen zum Tag- und Farbsehen vorkommen, befinden sich in der Peripherie der Netzhaut hauptsächlich Stäbchen für das Dämmerungs- und Nachtsehen (3).

**Makula:** Das Zentrum der Netzhaut bildet ein Areal von ca. 5,5mm am hinteren Pol des Auges (4) – die sogenannte Makula. Sie enthält ein gelbliches Pigment (Lutein), von dem auch ihr Name „Gelber Fleck“ (*Macula lutea*) stammt (5). Die Dichte der Sehzellen ist hier höher als in der restlichen Netzhaut.

**Fovea:** Der zentrale Bezirk der Makula ist die grubenförmig eingesenkte *Fovea centralis*. Diese „Sehgrube“ in der inneren Netzhautoberfläche mit einem Durchmesser von 1,5mm (4) ist gefäßfrei und enthält ausschließlich „dichtgepackte“ Zapfen (Photorezeptoren). Die Fovea stellt daher auch die Stelle des schärfsten Sehens in der Netzhaut dar (5). Jeder foveale Zapfen ist mit nur einer bipolaren Zelle und einer Ganglienzelle verschaltet, um die höchstmögliche Sehschärfe zu erreichen. In der Netzhautperipherie dagegen konvergieren viele Photorezeptoren auf eine Ganglienzelle. Dadurch ist das Auflösungsvermögen in der Netzhautmitte wesentlich höher als in der Netzhautperipherie (5).

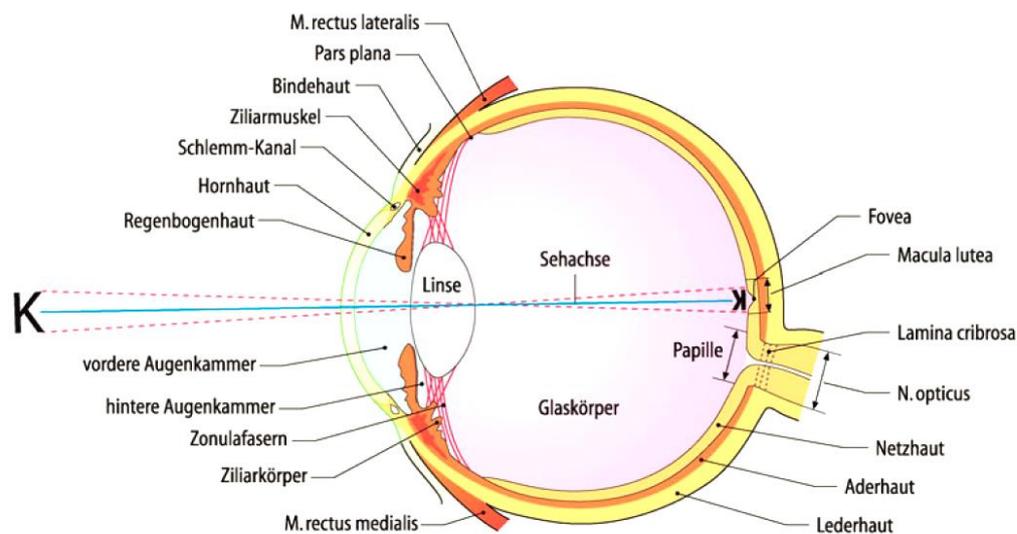


Abbildung 5: Waagrechter schematischer Schnitt durch den Augapfel (3)

### Entstehung und Risikofaktoren

Die Entstehung eines retinalen VAV entspricht weitestgehend den pathophysiologischen Vorstellungen, die auch bei der Entstehung eines ZVV zugrunde gelegt werden (1). Venenverschlüsse entstehen durch einen vermutlich sklerotisch bedingten Verschluss der Zentralvene oder eines Venenastes; die häufigste Ursache des Verschlusses ist eine lokale Wandveränderung, an der sich ein thrombotischer Verschluss ausbildet (5). Die exakte Pathogenese des VAV ist bislang unklar, wahrscheinlich ist eine Kombination von systemischen Veränderungen, die als *Virchow Trias* bekannt sind. Dazu zählen

- hämodynamische Veränderungen (reduzierter Blutfluss),
- Gefäßwanddegeneration,
- Hyperkoagulabilität des Blutes (6).

Die Arteriosklerose wird als eine wichtige Ursache eines VAV benannt. Weil eine Netzhautarteriole und ihre korrespondierende Vene eine gemeinsame *Adventitia* (äußere Hülle) besitzen, komprimiert eine verdickte Arteriole die Vene, wenn sie *anterior* von ihr verläuft. Dies führt zu sekundären Veränderungen, einschließlich eines Endothelzellverlustes der Venen, der Ausbildung von Thromben und eventuell zur Okklusion (7).

Auch wenn man die genauen Ursachen für das Entstehen eines retinalen Venenverschlusses bislang nicht kennt, so weiß man, dass das Erkrankungsrisiko mit dem Alter steigt und dass Menschen mit bestimmten Herz-, Kreislauf- und Gefäß-schädigenden Grunderkrankungen besonders gefährdet sind. Zu den Risikofaktoren für einen retinalen Venenverschluss gehören Bluthochdruck, Fettstoffwechselstörungen, Diabetes mellitus, erhöhter Augendruck, Thromboseneigung sowie das Glaukom (2). In einer aktuellen epidemiologischen Studie wurde eine Korrelation zwischen dem Vorliegen eines Venenastverschlusses und arterieller Hypertonie bzw. Vorhofflimmern bei den Betroffenen festgestellt (8). Veränderungen der Blutviskosität (z. B. Polyzythämie, erhöhter Hämatokritwert, erhöhter Antithrombin-III- und Fibrinogen-Spiegel) können ebenfalls einen Venenverschluss fördern (5).

Ein VAV tritt häufig an Kreuzungsstellen zwischen Arterien und Venen in der Netzhaut auf, an denen es offensichtlich zu Unregelmäßigkeiten im venösen Blutfluss kommt (1, 5). Erste Anzeichen sind feine Blutungen an der Kreuzungsstelle. Distal davon ist die Vene gestaut und stark geschlängelt. Wenn sich das Venenlumen vollständig verschließt, entstehen auch Blutungen im Einzugsgebiet der Vene (5).

### Klassifikation/Stadien von retinalen Venenverschlüssen

Je nach Lokalisation des Verschlusses können retinale Verschlüsse in Zentralvenenverschlüsse (ZVV) und Venenastverschlüsse (VAV) eingeteilt werden (9). Während ein Verschluss der Zentralvene dazu führt, dass der Blutabfluss aus der gesamten Netzhaut gestört ist, sind beim VAV nur Teilbereiche der Netzhaut betroffen (10) (siehe Abbildung 6). In der Literatur werden auch hemisphärische Venenverschlüsse beschrieben; diese können entstehen, wenn sich die Zentralvene noch innerhalb des Sehnervs in zwei Venenstämme trennt, was allerdings nur bei ca. 20% aller Menschen der Fall ist (11). Ist einer dieser beiden Venenstämme der Zentralvene verschlossen, spricht man von einem solchen Hemi-ZVV (9) oder auch von einem Stammvenenverschluss (12). Dieser Subtyp wird in der Regel dem ZVV zugeordnet, da er diesen hinsichtlich Prognose und möglicher Komplikationen ähnlicher ist als dem VAV (9, 11, 13).

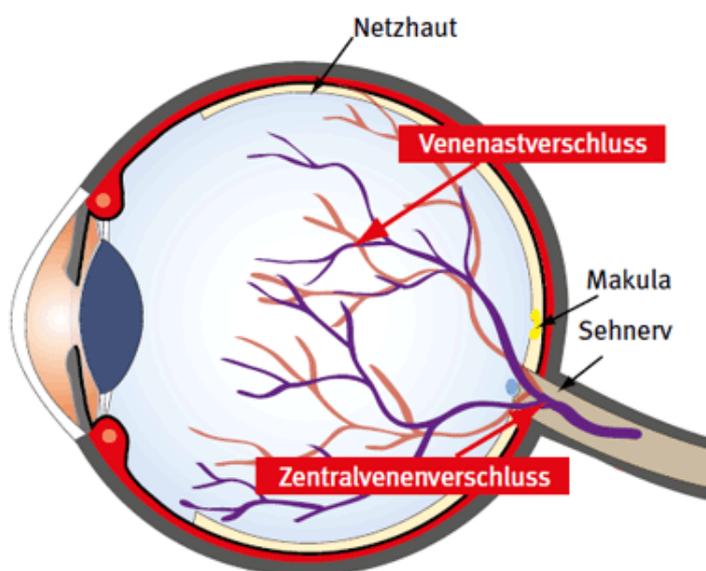


Abbildung 6: Querschnitt des Auges mit Darstellung der Lage der Venen (2)

Im vorliegenden Nutzendossier geht es ausschließlich um VAV – und hierbei nur um jene, in deren Folge sich ein Makulaödem entwickelt, das zu einer Visusbeeinträchtigung führt.

Auch beim VAV gibt es Subtypen; man unterscheidet in Abhängigkeit des Verschlussortes z. B. Hauptvenenastverschlüsse und Makulavenenastverschlüsse (14). Abbildung 7 zeigt eine sehr detaillierte Klassifikation, die mögliche Lokalisationen aufzeigt. Neben der Lokalisation kann die Klassifikation von Venenverschlüssen auch nach dem Ischämiegrad erfolgen. So

unterscheidet man perfundierte (nicht-ischämische, inkomplette) und nicht perfundierte (ischämische, komplette) Typen. Ein Makulaödem kann bei beiden Typen auftreten.

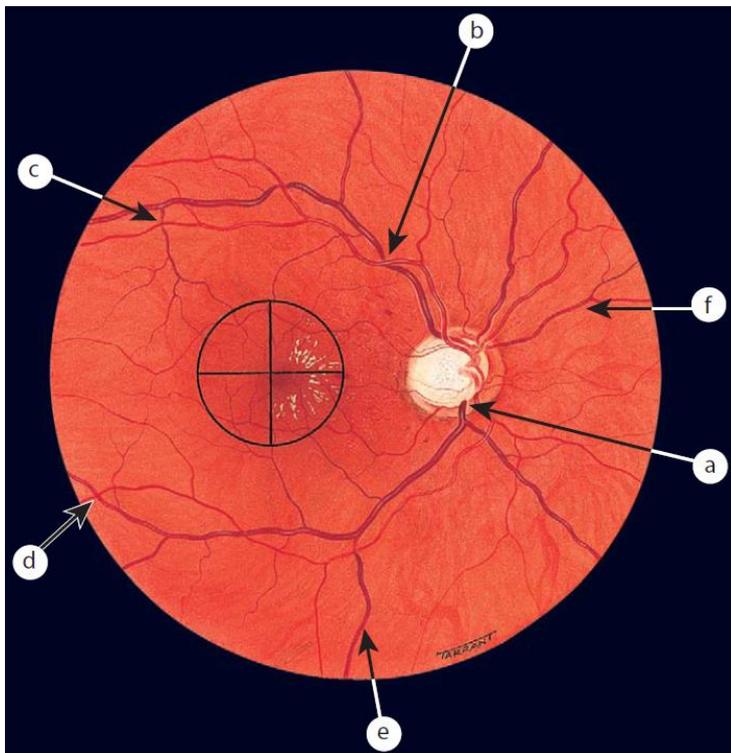


Abbildung 7: Klassifikation des retinalen Venenastverschlusses in Abhängigkeit vom Ort der Blockade. a) Hauptvene an der Papille; b) Hauptvene außerhalb der Papille; c) kleiner Makulaast; d-f) periphere Äste ohne Makulabeteiligung (7)

### Symptome und Spontanverlauf

VAV sind drei- bis fünfmal so häufig wie ZVV, allerdings werden diese deutlich seltener diagnostiziert, weil sie seltener symptomatisch verlaufen (1). Das Vorliegen eines VAV wird in der Regel erst durch die Ausbildung eines Makulaödems bemerkt, das den Visus beeinträchtigt. Patienten berichten über einen schmerzlosen Visusverlust in Form von plötzlich auftretendem Verschwommensehen, Metamorphopsie oder einen relativen Gesichtsfelddefekt (7, 15). Die Sehschärfe ist variabel und abhängig vom Ausmaß der Makulabeteiligung (7). Besteht über einen längeren Zeitraum eine Flüssigkeitsansammlung an der Stelle des schärfsten Sehens, kann die Visusbeeinträchtigung irreversibel sein (5).

Die Prognose des VAV an sich wird in der Fachliteratur als „einigermaßen gut“ beschrieben (7). Innerhalb von sechs Monaten entwickelt in etwa die Hälfte der Patienten effiziente Kollaterale („Ersatzstrombahnen“), die Prognose insgesamt hängt von der Lokalisation und Größe der verschlossenen Vene sowie dem Ausmaß der Makulaischämie ab (7). Der Schweregrad der Erkrankung wird also dadurch bestimmt, ob die Vene komplett oder nur teilweise verschlossen ist und ob infolge des Venenverschlusses bestimmte Bereiche schlecht oder gar nicht mehr durchblutet sind. Je stärker die Durchblutung beeinträchtigt ist (Ischämiegrad) und je größer der betroffene Bereich, desto höher ist das Risiko, dass sich

neue Blutgefäße bilden, aus denen Blut austritt und sich der Krankheitsverlauf verschlechtert (2). Als die beiden Hauptkomplikationen im Zusammenhang mit dem VAV werden grundsätzlich die Ausbildung eines Makulaödems sowie Neovaskularisationen genannt (7).

Die Erkrankung kann in Form eines eher akuten Krankheitsgeschehens verlaufen als auch einen chronischen Verlauf nehmen. Entwickelt sich ein chronisches Makulaödem, so ist mit einer dauerhaft beeinträchtigten Sehschärfe zu rechnen (7).

### **Charakterisierung der Zielpopulation**

Die Zielpopulation im Anwendungsgebiet besteht aus erwachsenen Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen VAV. Patienten mit VAV ohne Makulaödem bzw. ohne Visusbeeinträchtigung fallen nicht in die Zielpopulation von Aflibercept (Eylea®). Die Patienten sind nur selten jünger als 50 Jahre, und aufgrund der Risikofaktoren für die Erkrankung ist häufig von kardiovaskulären und/oder hämatologischen Vor-/Begleiterkrankungen auszugehen. Primär besteht die Zielpopulation aus neuerkrankten Patienten. Um eine Chronifizierung der Erkrankung und einen irreversiblen Sehverlust zu verhindern, sollte umgehend mit einer Behandlung begonnen werden. Es fallen aber auch Patienten in die Zielpopulation, bei denen die Visusbeeinträchtigung bereits über einen längeren Zeitraum besteht und die bereits mit anderen Therapieoptionen behandelt wurden.

### **3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung**

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

### **Bestehende Therapieoptionen**

Als Therapieoptionen kommen medikamentöse Therapien mit VEGF-Inhibitoren oder Corticosteroiden in Frage, wobei die bessere und nachhaltigere Wirksamkeit der VEGF-Inhibitoren mittlerweile belegt ist (16, 17). In Ermangelung wirksamer Alternativen war es vor Einführung dieser Optionen auch üblich, eine GRID-Laserkoagulation durchzuführen. Die Therapieansätze werden im Folgenden kurz erläutert. Die ausführliche Darstellung des Wirkmechanismus erfolgt in Modul 2.

**VEGF-Inhibitoren:** Die Wirkstoffgruppe der VEGF-Inhibitoren wird in Form intravitrealer Injektionen verabreicht. Bei VEGF-Inhibitoren handelt es sich um Wirkstoffe, die an den Botenstoff VEGF binden und diesen so deaktivieren. VEGF kommt in erhöhten Konzentrationen im Umfeld des Makulaödems vor und trägt zur vaskulären Durchlässigkeit bei. Durch die Hemmung wird verhindert, dass es zu Endothelzell-Proliferationen, Neovaskularisationen und einem Flüssigkeitsaustritt aus den Gefäßen kommt – allesamt

Faktoren, von denen man annimmt, dass sie zur Progression einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines Venenverschlusses beitragen (18-20). Als potenziell einsetzbare VEGF-Inhibitoren kommen neben Aflibercept die Wirkstoffe Ranibizumab und Bevacizumab in Frage, wobei Bevacizumab in diesem Anwendungsgebiet nicht zugelassen ist.

**Corticosteroide:** Als weitere Therapiemöglichkeit stehen künstliche Corticosteroide zur Verfügung, die in Form eines Implantats in das Auge eingebracht werden. In Deutschland ist der Wirkstoff Dexamethason (Ozurdex®) für die Behandlung des Makulaödems infolge eines retinalen Venenverschlusses zugelassen (21). Dexamethason wirkt entzündungshemmend, indem es die Ödembildung, Fibrinablagerung, kapilläre Leckage und Phagozytenmigration der Entzündungsreaktion unterdrückt. Darüber hinaus verhindern Corticosteroide die Freisetzung von Prostaglandinen (Gewebehormonen), von denen einige als Botenstoffe für Makulaödeme identifiziert wurden. Als typische Steroidnebenwirkungen am Auge kommt es häufig zur Erhöhung des Augeninnendrucks, zur Entwicklung eines Glaukoms und zur Beschleunigung einer Linsentrübung (Kataraktentwicklung), was einen erheblichen Nachteil dieser Therapie darstellt.

Die Endophthalmitis ist eine sehr seltene, aber schwerwiegende Komplikation, die allen intravitrealen Medikamenteneingaben gemeinsam ist. Wichtig ist vor allem die ordnungsgemäße Desinfektion des Operationssitus mit PVP-Jod und die Gewährleistung der perioperativen Sterilität (22, 23).

**GRID-Laserkoagulation:** Die GRID-Laserkoagulation war vor Einsatz der intravitrealen Medikamenteneingaben lange Zeit die einzige Behandlungsoption. Bei der GRID-Laserkoagulation werden schwach sichtbare Herde beispielsweise mittels eines frequenzverdoppelten diodengepumpten Nd-YAG Lasers in blutungsfreie Bereiche des betroffenen Makulaareals gesetzt. Der Wirkmechanismus der Lasertherapie ist noch nicht komplett verstanden. Nach zarter Laserung konnte eine Proliferation des retinalen Pigmentepithels nachgewiesen werden. Es wird vermutet, dass das regenerierte retinale Pigmentepithel eine erhöhte Pumpfunktion aufweist, was letztlich zur Reduktion des Makulaödems führen kann (24). Grundsätzlich handelt es sich bei einer Lasertherapie aber immer um ein gewebezerstörendes Verfahren, das seit der Einführung viel wirksamerer Therapieoptionen nur noch eine untergeordnete Rolle in der Behandlung spielt und so gut wie komplett von den Anti-VEGF-Präparaten abgelöst wurde.

**Weitere Optionen:** Ergänzend sollen der Vollständigkeit halber noch weitere mögliche Therapien genannt werden, die theoretisch zur Behandlung eines retinalen Venenverschlusses zum Einsatz kommen können. Darunter fallen Wirkstoffe mit antithrombotischer oder fibrinolytischer Wirkung (1, 25) sowie chirurgische Eingriffe bzw. weitere Laserverfahren oder rheologische Behandlungen, z. B. laserinduzierte chorioiretinale Anastomose, arteriovenöse Dissektion, radiäre Optikoneurotomie, retinale endovasale Fibrinolyse oder isovolämische Hämodilution. All diesen Verfahren ist aber gemeinsam, dass sie zur Behandlung des Makulaödems infolge eines retinalen VAV wegen ihrer nicht nachweislich

visusverbessernden Wirkung bzw. hoher Komplikationsraten/schwerwiegender Nebenwirkungen von den Fachgesellschaften nicht empfohlen werden (25, 26).

### **Aflibercept (Eylea®) als neue Therapieoption**

Der Bedarf an neuen, wirksamen, nachhaltig visusverbessernden und nebenwirkungsarmen Behandlungsmöglichkeiten zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen VAV ist trotz der bereits bestehenden Therapieoptionen vorhanden. Ein VAV führt zwar nicht immer zu einem Makulaödem und einer Visusbeeinträchtigung – wenn es aber dazu gekommen ist, ist der schnelle Beginn einer Behandlung für die Visusprognose entscheidend. Je länger das Makulaödem besteht, umso wahrscheinlicher ist es, dass die Photorezeptoren nachhaltig und irreversibel geschädigt werden. Es ist also wichtig, dass das Makulaödem möglichst schnell und auch möglichst nachhaltig therapiert wird, um eine Chronifizierung zu vermeiden. Gleichzeitig sollten die behandlungsbedingten Unannehmlichkeiten für den Patienten möglichst gering sein.

Bei Aflibercept handelt es sich um einen VEGF-Inhibitor, mit dem in der Behandlung des Makulaödems infolge eines VAV sehr gute Ergebnisse im klinischen Studienprogramm nachgewiesen werden konnten (27). In der Aflibercept-Zulassungsstudie VIBRANT konnte erstmalig für ein Anti-VEGF-Medikament beim retinalen VAV gezeigt werden, dass eine ähnliche Wirksamkeit erreicht wird, auch wenn von einer monatlichen auf eine zweimonatliche Behandlung umgestellt wird (28, 29). Dieses Ergebnis bestätigt indirekt die bereits aus anderen Indikationen bekannte, lang anhaltende Wirksamkeit von Aflibercept auch beim retinalen VAV. Diese langanhaltende Wirksamkeit erweist sich in der klinischen Praxis als vorteilhaft, wenn Patienten seltener injiziert werden müssen. 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. Aflibercept (Eylea®) ist bereits in den Indikationen neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration (AMD), Makulaödem aufgrund eines retinalen Zentralvenenverschlusses (ZVV) und diabetisches Makulaödem (DMÖ) zugelassen und zählt aufgrund seiner hohen Wirksamkeit und nebenwirkungsarmen Anwendung dort bereits zu den Standardtherapien.

### **3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland**

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

### **Vorbemerkung zur Patientenpopulation und zum Vorgehen**

Laut Fach- und Gebrauchsinformation ist der Wirkstoff Aflibercept (Eylea®) zur Behandlung von Erwachsenen mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenastverschlusses (VAV) zugelassen (30). Zu ermitteln ist demnach die Anzahl aller erwachsenen Personen in Deutschland, die an einem retinalen VAV, der mit einem Makulaödem und einer Visusbeeinträchtigung einhergeht, leiden bzw. die jährlich neu an einem den Visus beeinträchtigenden retinalen VAV mit Makulaödem erkranken.

Die nachfolgenden zur Epidemiologie der Erkrankung durchgeführten Schätzungen im vorliegenden Dossier wurden schrittweise vorgenommen und gliedern sich in vier Teile:

- **Teil 1:** Zunächst erfolgt eine Übersicht zur weltweiten Epidemiologie von retinalen Venenverschlüssen allgemein, sowie zu Unterschieden von Zentralvenen- und Venenastverschlüssen.
- **Teil 2:** Dann erfolgt eine Annäherung an die Prävalenz des Venenastverschlusses in Deutschland unter Zuhilfenahme zweier europäischer Publikationen analog zur Berechnung der Patientenpopulation im Nutzendossier zu Aflibercept in der Indikation „Zentralvenenverschluss“ (G-BA Vorgangsnummer 2013-10-01-D-080).
- **Teil 3:** Im Anschluss daran wird die Anzahl von Patienten mit Venenastverschluss und Visusbeeinträchtigung in Deutschland mithilfe der Prävalenzraten und Angaben zum Visus aus der Gutenberg Health-Studie (8), einer großen deutschen populationsbasierten Kohortenstudie ermittelt und plausibilisiert.
- **Teil 4:** Schließlich wird die jährliche Inzidenz der Erkrankung in Deutschland auf Basis der Inzidenzraten einer aktuellen repräsentativen kanadischen Kohortenstudie (31) geschätzt.

### **Teil 1: Zur weltweiten Epidemiologie retinaler Venenverschlüsse**

Weltweit leiden nach Schätzungen von Rogers et al. (2010) ca. 16,4 Millionen Menschen an einem retinalen Venenverschluss (32); dabei handelt es sich in ca. 15% der Fälle um einen ZVV und in ca. 85% der Fälle um einen VAV. Andere Quellen berichten davon, dass der Verschluss des Venenastes ca. drei- bis fünfmal häufiger vorkommt als der Verschluss einer Zentralvene (1). Während der ZVV in der Regel mit einer Visusbeeinträchtigung einhergeht, ist die Sehkraft bei Patienten mit VAV nicht immer beeinträchtigt. So wiesen beispielsweise in der *Blue Mountains Eye Study* – einer bevölkerungsbezogenen Untersuchung in Australien – 60% der ZVV-Patienten eine Sehfähigkeit von nur 20/200 oder schlechter und nur 13% eine Sehfähigkeit von 20/40 oder besser auf (zur Einordnung der Sehschärfe siehe Tabelle 3-6). Im Vergleich dazu hatten die VAV-Patienten zu 67% eine Sehfähigkeit von 20/40 oder besser und nur 14% eine Sehfähigkeit von 20/200 oder schlechter (33). Dies liegt daran, dass beim VAV eine kleinere Fläche der Netzhaut und damit auch die Makula selbst seltener betroffen ist, weswegen der Visus und die Prognose bei solchen Verschlüssen in der Regel besser sind. VAV werden aufgrund der häufigen Symptomlosigkeit im Versorgungsalltag oft gar nicht

oder nur als Zufallsbefund diagnostiziert oder im Rahmen einer neovaskulären Komplikation (z. B. Glaskörperblutung) bemerkt (1). Populationsbasierte Studien berichten damit tendenziell höhere Prävalenzen als im Versorgungsalltag typischerweise auffällig werden.

Die Prävalenzraten des VAV unterscheiden sich vor allem nach Altersgruppe und weniger nach Geschlecht. Abbildung 8 zeigt die rohen Prävalenzraten der gepoolten Analyse aus 11 Studien von Rogers et al. (2010) getrennt nach Alter und Geschlecht. Es ist offensichtlich, dass die Prävalenzraten mit dem Alter ansteigen, wobei diese Tendenz ab einem Alter von 80 Jahren nicht mehr eindeutig ist. Zwischen Männern und Frauen konnten bei dieser Auswertung keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

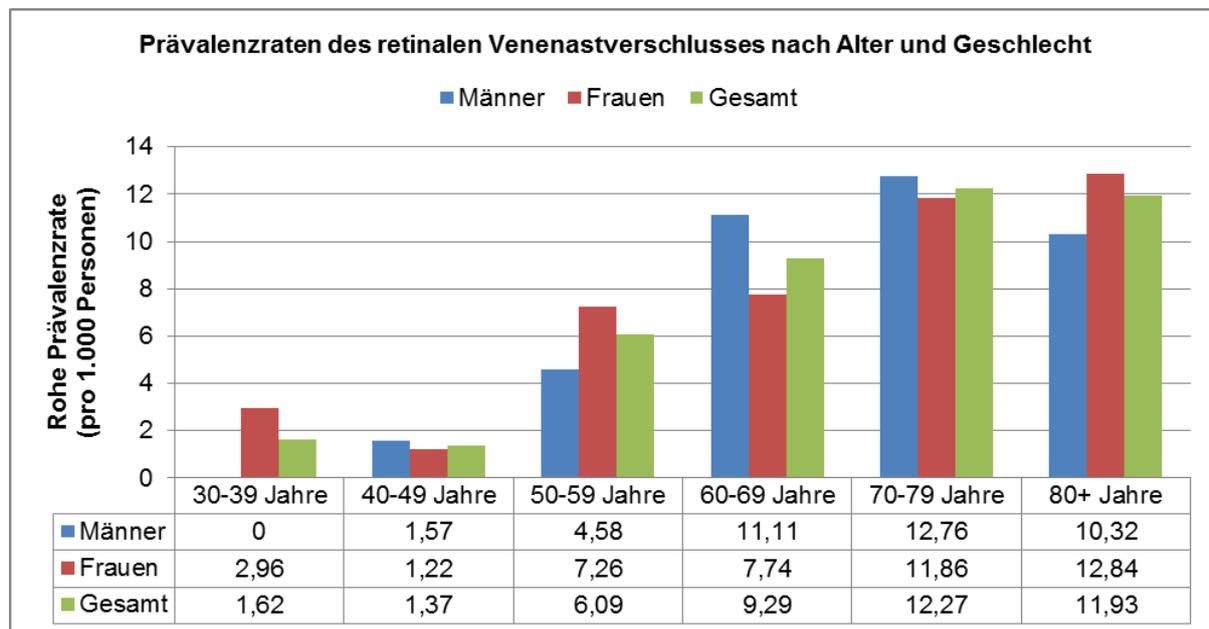


Abbildung 8: Rohe Prävalenzrate (pro 1.000 Pers.) des retinalen Venenastverschlusses nach Alter und Geschlecht (28)

Eine aktuelle Publikation von Petrella et al. (2012) berichtet die Inzidenz einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge von retinalen Venenverschlüssen auf Basis einer repräsentativen kanadischen Kohortenstudie (31). Von 47.166 Patienten wiesen 73 Patienten einen retinalen Venenverschluss auf – 53 davon litten an einem Venenastverschluss und 20 Patienten an einem Zentralvenenverschluss. Alle Betroffenen waren mindestens 40 Jahre oder älter. Die Inzidenzrate lag bei 0,056% für VAV und bei 0,021% für ZVV. Diese Zahlen unterstützen die folgende Annahme bezüglich des Vorkommens retinaler Venenverschlüsse und ihrer Assoziation mit einem Visusverlust: Wenn das Vorliegen eines visusbeeinträchtigenden Makulaödems mit berücksichtigt wird, liegt das Verhältnis zwischen Zentralvenen- und Venenastverschlüssen nicht bei 15% zu 85% (wie oben zitiert), sondern eher bei einem Verhältnis von ca. 25-30% zu ca. 70-75%, da VAV seltener mit einer Visusbeeinträchtigung einhergehen als ZVV.

Der Verschluss einer Netzhautvene ist meist ein einseitiges Ereignis, bei 5-12% aller Betroffenen kann aber auch das zweite Auge betroffen sein; ein erneuter Verschluss am gleichen Auge ist in 2% aller Patienten beschrieben (1). Ein VAV findet sich häufiger in der temporalen als in der nasalen Seite, ebenso häufiger in der oberen als in der unteren Hälfte (1). Das rechte und das linke Auge sind insgesamt gleich häufig von einem retinalen Venenverschluss betroffen (34, 35). Das Risiko innerhalb der ersten vier Jahre nach Erstdiagnose auch am zweiten Auge an einem retinalen Venenverschluss zu erkranken, beträgt einer Publikation von Hayreh (1994) zufolge etwa 12% (34). Das Risiko am selben Auge erneut einen retinalen Venenverschluss zu erleiden, liegt hingegen nur bei 2,5% (34) (siehe Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Risiko für die Entwicklung eines weiteren retinalen Venenverschlusses (34)

Zeitraum nach Erstdiagnose	Im selben Auge	Im anderen Auge
Innerhalb von 2 Jahren	0,9%	7,7%
Innerhalb von 4 Jahren	2,5%	11,9%

## Teil 2: Schätzung der Prävalenz auf Basis zweier europäischer Studien

Im Dossier zur Bewertung des Wirkstoffs Aflibercept im Anwendungsgebiet „Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschlusses (ZVV)“ wurde die Anzahl betroffener GKV-Patienten in Deutschland auf Basis zweier europäischer Studien – der EUREYE-Studie (36) und der Rotterdam-Studie (37, 38) – von BAYER auf ca. 20.145 geschätzt (39). Die genannten Studien wurden ausgewählt, da diese für am repräsentativsten für die deutsche Situation erachtet wurden. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und der G-BA folgten diesem Vorgehen und quantifizierten die Patientenzahl unter Berücksichtigung der Unsicherheit der Schätzung auf eine Spanne von 19.600 bis 21.200 (40, 41).

Die genannten Studien berichten neben Prävalenzraten für ZVV auch Prävalenzraten für VAV. Lagen die Prävalenzraten des ZVV für die Bevölkerung ab 30 Jahren in der Rotterdam-Studie bei 0,39 pro Tsd. bzw. in der EUREYE-Studie bei 0,42 pro Tsd., so werden für den VAV Prävalenzraten von 1,60 pro Tsd. in der Rotterdam-Studie bzw. 1,48 pro Tsd. in der EUREYE-Studie angegeben (32). Berechnet man die Patientenzahlen des VAV nun analog zum Vorgehen im Rahmen der Nutzenbewertung von Aflibercept bei ZVV, so ergibt sich die folgende Rechnung ausgehend von einer Anzahl von 57.192.000 Personen im Alter von  $\geq 30$  Jahren in Deutschland im Jahr 2015 (zur Ermittlung der Bevölkerungsanzahl siehe Abschnitt 3.2.6):

$$\text{EUREYE-Studie: } 57.192.000 \times 1,48 / 1.000 = 84.644$$

$$\text{Rotterdam-Studie: } 57.192.000 \times 1,60 / 1.000 = 91.507$$

Hier gilt es allerdings zu berücksichtigen, dass diese Spanne der Anzahl der VAV-Patienten vermutlich eine Überschätzung der Patienten im relevanten Anwendungsgebiet darstellt. Das

relevante Anwendungsgebiet besteht nämlich aus Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines VAV. Im Gegensatz zum ZVV führt ein VAV deutlich seltener zu einem visusbeeinträchtigenden Makulaödem. Die Patientenzahl von ca. 84.644 bis 91.507 Patienten ist daher als Überschätzung der Zielpopulation zu verstehen.

### Teil 3: Schätzung der Prävalenz auf Basis der deutschen Gutenberg Health-Studie

Eine bereits zur Publikation eingereichte, aber noch nicht erschienene Arbeit von Ponto et al. (2015)<sup>2</sup> berichtet Prävalenzraten von retinalen Venenverschlüssen aus der Gutenberg Health-Studie (8). Diese populationsbasierte, prospektive, monozentrische Kohortenstudie wird seit dem Jahr 2007 in der Region Mainz durchgeführt. Es handelt sich um eine sehr große, repräsentative Studie, welche die Prävalenz von retinalen Venenverschlüssen in Deutschland berichtet. Die Datenauswertung umfasste 15.010 Patienten zwischen 35 und 74 Jahren, von denen für 12.954 Fundusfotographien vorlagen. Die Prävalenz lag bei 0,8 pro Tsd. für einen ZVV bzw. bei 3,2 pro Tsd. für einen VAV. Die Prävalenzraten werden zudem getrennt nach Alter und Geschlecht dargestellt (siehe Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Prävalenzraten des Venenastverschlusses in der Gutenberg Health-Studie (8)

	35-44 Jahre	45-54 Jahre	55-64 Jahre	65-74 Jahre	Gesamt
Männer	0,26%	0,29%	0,60%	0,65%	0,41%
Frauen	0,07%	0,05%	0,37%	0,58%	0,23%
Gesamt	0,17%	0,17%	0,48%	0,61%	0,32%

Zudem berichtet die Arbeit, bei wie vielen Patienten mit VAV auch eine Visusbeeinträchtigung vorlag (siehe Tabelle 3-7). In dem Zusammenhang stellt sich die Frage, ab welchem Schwellenwert ein Visus als „beeinträchtigt“ gilt. Dem Bericht „Visual Standards – Aspects and Ranges of Vision Loss“ des *International Council of Ophthalmology* ist eine Systematik zu entnehmen, die verschiedene Bereiche des Visusverlusts der Sehschärfe zuordnet (42) (siehe Tabelle 3-6). Ein logMAR-Visus von  $\leq 0,1$  entspricht demnach einem völlig normalen Visus ohne jegliche Beeinträchtigung. Der Bereich zwischen einem logMAR-Visus von 0,2 und 0,3 gilt als eine „minimale“ Beeinträchtigung, bei dem die betroffene Person zwar ihre sogenannte „Sehreserve“ verloren hat, aber im Grunde genommen noch normalsichtig ist und keine/kaum Beeinträchtigung verspürt (42). Ab einem logMAR-Visus von 0,4 liegt zumindest eine „milde“ Beeinträchtigung vor. Es ließe sich theoretisch argumentieren, dass damit erst ab einem Visus von 0,4 logMAR (entspricht einem Dezimalvisus von 0,4 bzw. einem Snellen-Äquivalent von 20/50) von einer Visusbeeinträchtigung gesprochen werden kann. Konservativer sollte man aber annehmen, dass bereits ab einem logMAR-Visus von 0,3 (das entspricht einem Dezimalvisus von 0,5 bzw. einem Snellen-Äquivalent von 20/40) eine Visusbeeinträchtigung besteht. Auch in der Zulassungsstudie von Aflibercept und andere Studien in diesem Anwendungsgebiet (z. B. mit

<sup>2</sup> Zur Publikation eingereicht am 07.12.2014 beim *Journal of Thrombosis and Haemostasis*.

Ranibizumab und Dexamethason) wurden ausschließlich Patienten mit einem Visus von mindestens 20/40 eingeschlossen (27, 43-46) .

Tabelle 3-6: Kategorien des Visusverlusts (42)

Bereiche des Visusverlusts		Sehschärfe				
		Dezimal	Feet	Meter	Buchstaben	logMAR
<b>Normaler Visus</b>	Keine Visusbeeinträchtigung	1,6	20/12	6/4	110	-0,2
		1,25	20/16	6/5	105	-0,1
		1,0	20/20	6/6	100	0
		0,8	20/25	6/7,5	95	0,1
<b>Fast normaler Visus</b>	Minimale Visusbeeinträchtigung	0,63	20/32	6/10	90	0,2
		0,5	20/40	6/12	85	0,3
	Milde Visusbeeinträchtigung	0,4	20/50	6/15	80	0,4
		0,32	20/63	6/18	75	0,5
<b>Geringer Visus</b>	Moderate Visusbeeinträchtigung	0,25	20/80	6/24	70	0,6
		0,2	20/100	6/30	65	0,7
		0,16	20/125	6/36	60	0,8
		0,125	20/160	6/48	55	0,9
	Starke Visusbeeinträchtigung	0,1	20/200	6/60	50	1,0
		0,08	20/250		45	1,1
		0,063	20/300		40	1,2
		0,05	20/400	3/60	35	1,3
	Sehr schwere Visusbeeinträchtigung	0,04	20/500		30	1,4
		0,032	20/600	2/60	25	1,5
		0,25	20/800		20	1,6
		0,02	20/1000		15	1,7
<b>(Fast-) Erblindung</b>	Fast-Erblindung	<0,02	<20/1000	≤1/60	10	1,8
					5	1,9
	Totale Erblindung	keine Lichtwahrnehmung			0	2,0

In der Gutenberg Health-Studie wiesen 44,7% der von einem VAV betroffenen Augen einen logMAR-Visus von  $\leq 0,1$  und damit eine ganz normale Sehfähigkeit auf (siehe Tabelle 3-7). Weitere 21,3% der betroffenen Augen mit VAV hatten einen logMAR-Visus von  $\leq 0,2$  und damit nur eine minimale, kaum spürbare Visusbeeinträchtigung. Unter der konservativen Annahme, dass eine Visusbeeinträchtigung ab einem logMAR  $\geq 0,3$  vorliegt, lässt sich die Aussage ableiten, dass 34,1% der VAV-Patienten unter einer Visusbeeinträchtigung leiden. Möchte man die Patientenpopulation im relevanten Anwendungsgebiet ermitteln, so ist dies zu berücksichtigen.

Tabelle 3-7: Sehfähigkeit der Patienten mit Venenastverschluss aus der Gutenberg Health-Studie (8)

Sehschärfe (logMAR)	≥1,0	0,5-0,9	0,3-0,48	0,18-0,2	≤0,1
betroffene Augen	6,4%	14,9%	12,8%	21,3%	44,7%


  
 VAV-Patienten mit Visus-  
beeinträchtigung: 34,1%

Mithilfe der Prävalenzraten des VAV aus Tabelle 3-5 sowie den Angaben zum Visus aus Tabelle 3-7 ergibt sich das folgende Vorgehen:

- **Erster Schritt:** Verknüpfung der Prävalenzraten mit der jeweiligen Bevölkerungsanzahl in der jeweiligen Alters-/Geschlechtsgruppen in Deutschland im Jahr 2015 (zur Ermittlung der Bevölkerungsanzahl siehe Abschnitt 3.2.6) → Prävalenz des VAV in Deutschland in 2015
- **Zweiter Schritt:** Verknüpfung der Prävalenz mit den Angaben zur Visusbeeinträchtigung → Prävalenz des VAV mit Visusbeeinträchtigung in Deutschland im Jahr 2015

#### ***Erster Schritt: Prävalenz des VAV in Deutschland im Jahr 2015***

Zur Ermittlung der Prävalenz des VAV in Deutschland im Jahr 2015 werden die Bevölkerungszahlen in den Altersgruppen von 35 bis 75+ Jahren getrennt nach Geschlecht mit den dafür vorliegenden Prävalenzraten multipliziert. Dieses Vorgehen bietet sich an, da die Prävalenzraten nach Geschlecht und Altersgruppe schwanken. Da keine Prävalenzrate für die Altersgruppe ab 75 Jahren verfügbar ist, wird hier ebenfalls die Prävalenzrate der Gruppe der 65- bis 74-Jährigen verwendet. Es bleibt dabei unklar, ob es sich dadurch um eine Über- oder Unterschätzung in dieser Altersgruppe handelt. Schließlich werden die Prävalenzen addiert, sodass sich eine Gesamtprävalenz von 201.596 Personen ergibt, die im Jahr 2015 in Deutschland an einem VAV leiden (siehe Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Ermittlung der Prävalenz des VAV in Deutschland im Jahr 2015

	Alter					Gesamt
	35-44 Jahre	45-54 Jahre	55-64 Jahre	65-74 Jahre	≥75 Jahre	
<b>Männer</b>						
Anzahl in Tsd.	4.926	6.897	5.633	4.009	3.620	116.195
Prävalenzrate	0,26%	0,29%	0,60%	0,65%	0,65%	
Prävalenz	12.808	20.001	33.798	26.059	23.530	
<b>Frauen</b>						
Anzahl in Tsd.	4.828	6.672	5.730	4.439	5.472	85.400
Prävalenzrate	0,07%	0,05%	0,37%	0,58%	0,58%	
Prävalenz	3.380	3.336	21.201	25.746	31.738	
<b>Gesamt</b>						
Prävalenz	16.187	23.337	54.999	51.805	55.268	<b>201.596</b>

### **Zweiter Schritt: Prävalenz des VAV mit Visusbeeinträchtigung in Deutschland im Jahr 2015**

Nun muss zwischen VAV-Patienten mit bzw. ohne Visusbeeinträchtigung differenziert werden. Hinsichtlich der Definition einer Visusbeeinträchtigung wurde konservativ angenommen, dass bereits ab einem Visus von  $\geq 0,3$  logMAR eine Visusbeeinträchtigung vorliegt. Dies ist bei 34,1% der Personen mit VAV der Fall.

Rechnung:  $201.596 \times 0,341 = 68.744$

Diese Schätzung ergibt damit eine Prävalenz von 68.744 Personen, die an einem VAV mit Visusbeeinträchtigung in Deutschland im Jahr 2015 leben.

Diese Anzahl von 68.744 Patienten liegt damit unter der in Teil 2 auf Basis der Rotterdam- und EUREYE-Studie ermittelten Spanne von 84.644 bis 91.507 Patienten. Da dort aber nicht explizit eine Visusbeeinträchtigung der betroffenen Personen berücksichtigt wurde, stellt diese Schätzung wie oben angegeben eine Überschätzung dar. Aufgrund der Aktualität der Gutenberg Health-Studie, der Abbildung der Situation in Deutschland und der Präzision der Angaben hinsichtlich Alters- und Geschlechtsgruppen sowie der Sehfähigkeit der Patienten, wird die Arbeit von Ponto et al. (2015) als beste Quelle zur Herleitung der relevanten Patientenpopulation erachtet (8).

Zu einer weiteren Plausibilisierung der Schätzung kann das Verhältnis zwischen den geschätzten Prävalenzen von ZVV und VAV helfen. In der oben zitierten kanadischen Kohortenstudie von Petrella et al. (2012) wurde ein Verhältnis von ca. 25-30% zu ca. 70-75% bei der Anzahl von Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge

eines ZVV bzw. VAV ermittelt (31). Im Verfahren der frühen Nutzenbewertung zu Aflibercept in der Indikation ZVV wurde die GKV-Patientenpopulation auf ca. 19.600-21.200 Patienten festgelegt. Würde man auch die nicht GKV-versicherten Personen mitberücksichtigen (ca. 13%), so ergäbe sich eine Gesamtprävalenz von gerundet ca. 22.500-24.400 und damit ein Mittelwert von ca. 23.450 (BAYER hatte in seinem Dossier zunächst eine Anzahl von ca. 22.800 Patienten ermittelt). Stellt man dieser Anzahl nun die hier ermittelte Prävalenz gegenüber, so zeigt sich das folgende Verhältnis: ca. 25% ZVV zu ca. 75% VAV (siehe Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Verhältnis der Patientenpopulationen mit ZVV und VAV in der Nutzenbewertung zu Aflibercept zur Plausibilisierung der Schätzung

	Anzahl*	Anteil*
<b>ZVV</b>	ca. 23.450	ca. 25%
<b>VAV</b>	ca. 68.750	ca. 75%
<b>Gesamt</b>	ca. 92.200	100%
* gerundet		

Eine Prävalenz von 68.744 Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines VAV wird daher insgesamt als plausible Schätzung erachtet.

#### Teil 4: Schätzung der Inzidenz auf Basis einer kanadischen Studie

Die jährliche Inzidenz eines VAV mit visusbeeinträchtigendem Makulaödem kann mithilfe der Inzidenzrate aus der Publikation von Petrella et al. (2012) berechnet werden (31). Die Publikation berichtet die Inzidenz aus einer repräsentativen kanadischen Kohortenstudie und ist die einzige, die identifiziert werden konnte, welche explizit das Vorliegen einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems im Rahmen eines VAV mit berichtet. Demnach tritt bei 0,056% der Über-40jährigen pro Jahr eine Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines VAV auf. Hochgerechnet auf die Bevölkerung in Deutschland im Jahr 2015 (zur Ermittlung der Bevölkerungsanzahl siehe Abschnitt 3.2.6) ergibt sich die folgende Rechnung:

$$47.402.000 \times 0,056 / 100 = 26.545$$

Somit ist jährlich von ca. 26.545 neu an einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines VAV erkrankenden Personen in Deutschland zu rechnen.

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

Da es sich beim VAV um eine altersassoziierte Erkrankung handelt und nicht nur der Anteil, sondern auch die absoluten Zahlen älterer Menschen in den nächsten Jahren zunehmen

werden, ist von einem leichten Anstieg an Personen, die an einem Makulaödem infolge eines VAV und einer damit verbundenen Visusbeeinträchtigung leiden, auszugehen. Von einer starken Erhöhung der Inzidenzrate ist nicht auszugehen, solange die Risikofaktoren für einen VAV (z. B. arterielle Hypertonie) in der Bevölkerung nicht weiter steigen. Der genaue Anstieg der Inzidenz bzw. Prävalenz des VAV kann aufgrund mangelnder Daten zur Fragestellung nicht quantifiziert werden.

### 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.*

*Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – ([http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/Kennzahlen\\_und\\_Faustformeln\\_GKV\\_2001-2012\\_120903.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf)). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.*

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

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Aflibercept (Eylea®)	26.545-68.744	23.094-59.807

*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. 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.*

Zur Angabe der GKV-Patienten in der Zielpopulation wird auf die oben durchgeführte Schätzung der Inzidenz bzw. Prävalenz der Erkrankung zurückgegriffen. Da die Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen VAV ein zunächst akutes Krankheitsgeschehen darstellt und die Behandlung unverzüglich beginnen sollte, besteht die Zielpopulation primär aus neuerkrankten Patienten. Daher wird die Anzahl der inzidenten Patienten als Untergrenze verwendet. Ferner gibt es aber auch Patienten, bei denen sich ein chronischer Erkrankungsverlauf einstellt, sodass sie dauerhaft behandelt werden müssen und bereits Vortherapien erhalten haben. Diese können ebenfalls zur

potenziellen Zielpopulation zählen. Die Anzahl prävalenter Patienten kann daher als Obergrenze angesehen werden. Unter der Annahme, dass 87% der Patienten in der GKV versichert sind, ergibt sich die folgende Rechnung:

Untergrenze:  $26.545 \times 0,87 = 23.094$

Obergrenze:  $68.744 \times 0,87 = 59.807$

Damit ist von einer Spanne von ca. 23.094 bis 59.807 Patienten in der GKV im Jahr 2015 auszugehen, die unter einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen VAV leiden und in die potenzielle Zielpopulation für die Behandlung mit Aflibercept fallen.

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Aflibercept (Eylea®)	Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen VAV	kein Zusatznutzen belegbar	23.094-59.807

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der GKV-Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, ist identisch mit der in Tabelle 3-10 angegebenen Anzahl an GKV-Patienten in der Zielpopulation. Da zum Zeitpunkt der Berichtlegung des vorliegenden Dossiers allerdings keine direkt vergleichenden Studien zwischen dem zu untersuchenden Wirkstoff Aflibercept und der ZVT Ranibizumab vorliegen und auch ein indirekter Vergleich auf Basis der vorhandenen Studien nicht möglich ist, kann der Zusatznutzen nicht belegt werden.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben,

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

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

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

#### **Für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2:**

Zur Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation sowie des therapeutischen Bedarfs innerhalb der Erkrankung wurden orientierende Recherchen in der Datenbank PubMed sowie in Internetsuchen (z. B. Google Scholar) durchgeführt. Informationen wurden aus diversen nationalen und internationalen Fachpublikationen und Fachbüchern sowie den Stellungnahmen der deutschen Fachgesellschaften entnommen. Die Quellenangaben sind in Abschnitt 3.2.7 aufgelistet.

#### **Für die Abschnitte 3.2.3 bis 3.2.5:**

Um Informationen zur Epidemiologie zu gewinnen, wurden verschiedene orientierende und strukturierte Recherchen in der Datenbank PubMed durchgeführt. Zudem wurde auf Recherchen und Berechnungen aus dem Nutzendossier von Aflibercept in der Indikation ZVV zurückgegriffen. Kenntnis über die bevorstehende Publikation der Arbeit von Ponto et al. (2015), welche relevante Prävalenzdaten aus der Gutenberg Health-Studie berichtet, besteht aufgrund einer finanziellen Unterstützung der Studiauswertung seitens BAYER.

Die Bevölkerungszahlen für Deutschland aus dem Jahr 2015 wurden aus der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamts gewonnen (URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>). Dazu wurden folgende Abfragen der GENESIS-Online Datenbank durchgeführt:

Tabelle: 12421-0002 – Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre

Merkmal: Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung (BEVPR2)

Auswahl: „mittlere Bevölkerung, Untergrenze (Variante 1-W1)“

Merkmal:	Altersjahre (ALT101)
Auswahl:	„30 Jahre“ bis „100 Jahre und mehr“ [Prävalenz (Schritt 2)] „35 Jahre“ bis „100 Jahre und mehr“ [Prävalenz (Schritt 3)] „40 Jahre“ bis „100 Jahre und mehr“ [Inzidenz (Schritt 4)]
Merkmal:	Geschlecht (GES)
Auswahl:	„männlich“ und „weiblich“
Merkmal:	Stichtag (STAG)
Auswahl:	31.12.2015

Für die Berechnungen der Prävalenz und Inzidenz wurden jeweils die Bevölkerungszahlen nach Altersgruppen/ Geschlecht bzw. die Gesamtzahl in der dort herunterladbaren Excel-Tabelle addiert.

### 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. Hattenbach L-O, Hattenbach C, Hansen LL, Feltgen N, Hoerauf H, Rohrbach JM, et al. Verschlusserkrankungen. In: Jousseaume A, editor. Retinale Gefäßerkrankungen. Heidelberg: Springer; 2012. p. 181-242.
2. Deutsche Seniorenliga e.V. Retinaler Venenverschluss. 2014; Available from: <http://www.altersblindheit-vermeiden.de/venenverschluss1.php>.
3. Grehn F. Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie des Auges. Augenheilkunde 2012. p. 3-15.
4. Kanski JJ. Erworbene Makulaerkrankungen. In: Kanski JJ, editor. Klinische Ophthalmologie - Lehrbuch und Atlas: Urban & Fischer; 2008. p. 643-78.
5. Grehn F. Netzhaut. In: Grehn F, editor. Augenheilkunde. Heidelberg: Springer; 2012. p. 213-71.
6. Wong TY, Scott IU. Retinal-Vein Occlusion. N Engl J Med. 2010;363(22):2135-44.
7. Kanski JJ. Retinale Gefäßerkrankungen. In: Kanski JJ, editor. Klinische Ophthalmologie - Lehrbuch und Atlas: Urban & Fischer; 2008. p. 579-641.
8. Ponto KA, Elbaz H, Peto T, Laubert-Reh D, Binder H, Wild PS, et al. Prevalence and Determinants of Retinal Vein Occlusion: The Gutenberg Health Study [Manuskript]. Eingereicht am 07/12/2014 beim Journal of Thrombosis und Haemostasis, Publikation wird zeitnah erwartet. 2015.
9. Rehak J, Rehak M. Branch Retinal Vein Occlusion: Pathogenesis, Visual Prognosis, and Treatment Modalities. Curr Eye Res. 2008;33(2):111-31.

10. Lattanzio R, Gimeno AT, Parodi MB, Bandello F. Retinal Vein Occlusion: Current Treatment. *Ophthalmologica*. 2011;225(3):135-43.
11. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P. Incidence of various types of retinal vein occlusion and their recurrence and demographic characteristics. *Am J Ophthalmol*. 1994;117(4):429-41.
12. Röschl D. Niedermokulares und unfraktioniertes Heparin in der Therapie venöser retinaler Verschlüsse - Eine retrospektive Analyse: Universitätsmedizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald; 2011.
13. McIntosh RL, Rogers S, Lim LL, Cheung N, Wang JJ, Mitchell P, et al. Natural History of Central Retinal Vein Occlusion: An Evidence-Based Systematic Review. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1113-23.e15.
14. Dithmar S, Hansen LL, Holz FG. Venöse retinale Verschlüsse. *Ophthalmologe*. 2003;100(7):561-77.
15. Lang GE, Lang SJ. Venöse und arterielle Gefäßverschlüsse der Netzhaut. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2012;229(Augenheilkunde up2date):75-92.
16. Hattenbach L-O. Efficacy and Safety of 0.5 mg Ranibizumab compared with 0.7 mg dexamethasone intravitreal implant in patients with branch retinal vein occlusion over 6 months: The COMRADE-B study [Poster Session: Posterior segment, new techniques. May 05, 11:00am-12:45pm]. ARVO Annual Meeting; Orlando2014.
17. Novartis Pharmaceuticals. Efficacy and Safety of Ranibizumab Intravitreal Injections Versus Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients With Branch Retinal Vein Occlusion (BRVO) (COMRADE-B) [NCT01396057]. 2014; Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01396057?sect=X01256#all>.
18. Miller JW, Le Couter J, Strauss EC, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor a in intraocular vascular disease. *Ophthalmology*. 2013;120(1):106-14.
19. Campochiaro PA. Anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinal vein occlusions. *Ophthalmologica*. 2012;227(suppl 1):30-5.
20. Mitry D, Bunce C, Charteris D. Anti-vascular endothelial growth factor for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion (Review). *The Cochrane Collaboration*. 2013.
21. Allergan. Fachinformation: OZURDEX® 700 Mikrogramm intravitreales Implantat, Stand der Information: 08/2014. 2014.
22. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft [DOG], Retinologische Gesellschaft [RG], Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. [BVA]. Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zur Endophthalmitis-Prophylaxe bei intravitrealer Medikamenteneingabe, Stand der Information: 09/2013. . 2013.
23. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft [DOG], Retinologische Gesellschaft [RG], Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. [BVA]. Empfehlung der Deutschen

- Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands für die Durchführung von intravitrealen Injektionen, Stand der Information: 04/2007. . 2007.
24. Framme C, Roider J, Brinkmann R, Birngruber R, Gabel V-P-. Grundlagen und klinische Anwendung der Lasertherapie an der Netzhaut. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2008;225(4):259-68.
  25. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft [DOG], Retinologische Gesellschaft [RG], Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. [BVA]. Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zur Therapie des Makulaödems beim retinalen Venenverschluss, Stand der Information: 04/2010. . 2010.
  26. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft [DOG], Retinologische Gesellschaft [RG], Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. [BVA]. Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zur Therapie des Makulaödems beim retinalen Venenverschluss: Therapeutische Strategien, Stand der Information: 06/2012. . 2012.
  27. Campochiaro PA, Clark WL, Boyer DS, Heier JS, Brown DM, Vitti R, et al. Intravitreal Aflibercept for Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion - The 24-Week Results of the VIBRANT Study. *Ophthalmology.* 2014;Epub ahead of print.
  28. Regeneron Pharmaceuticals Inc. VIBRANT-Studie Clinical Study Report (24 weeks): A Double Masked, Randomized, Active-Controlled Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of Intravitreal Administration of VEGF Trap-Eye (Intravitreal Aflibercept Injection [IAI] in Patients with Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion. . 2014.
  29. Regeneron Pharmaceuticals Inc. VIBRANT-Studie Clinical Study Report (52 weeks): A Double Masked, Randomized, Active-Controlled Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of Intravitreal Administration of VEGF Trap-Eye (Intravitreal Aflibercept Injection [IAI] in Patients with Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion. 2014.
  30. Bayer Pharma AG. Fachinformation: EYLEA® 40 mg/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche, Stand der Information: 02/2015. . 2015.
  31. Petrella RJ, Blouin J, Davies B, Barbeau M. Incidence and Characteristics of Patients with Visual Impairment due to Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusion in a Representative Canadian Cohort. *J Ophthalmol.* 2012;Epub.
  32. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, Lim LL, Wang JJ, Mitchell P, et al. The Prevalence of Retinal Vein Occlusion: Pooled Data from Population Studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology.* 2010;117(2):313-9.

33. Mitchell P, Smith W, Chang A. Prevalence and Associations of Retinal Vein Occlusion in Australia - The Blue Mountain Eye Study. *Archives of ophthalmology*. 1996;114:1243-7.
34. Hayreh SS. Retinal vein occlusion. *Indian J Ophthalmol*. 1994;42(3):109-32.
35. Klein R, Moss SE, Meuer SM, Klein BEK. The 15-Year Cumulative Incidence of Retinal Vein Occlusion. *Archives of ophthalmology*. 2008;126(4):513-8.
36. Augood C, Fletcher A, Bentham G, Chakravarthy U, de Jong P, Rahu M, et al. Methods for a population-based study of the prevalence of and risk factors for age-related maculopathy and macular degeneration in elderly European populations: the EUREYE study. *Ophthalmic Epidemiol*. 2004;11(2):117-29.
37. Hofman A, Breteler M, van Duijn C, Krestin G, Pols H, Stricker B, et al. The Rotterdam Study: objectives and design update. *Eur J Epidemiol*. 2007;22(11):819-29.
38. van Leeuwen R, Klaver C, Vingerling J, Hofman A, de Jong P. The Risk and Natural Course of Age-Related Maculopathy: Follow-up at 6 1/2 Years in the Rotterdam Study. *Archives of ophthalmology*. 2003;121(7):519-26.
39. Bayer Vital GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Aflibercept (Eylea®) Modul 3 B: Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschluss (ZVV), Stand der Information: 09/2013. . 2013.
40. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [IQWiG]. Aflibercept (Eylea, neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Dossierbewertung. Auftrag: A13-36, Version: 1.0, Stand der Information: 19.12.2013. . 2013.
41. Gemeinsamer Bundesausschuss [G-BA]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel - Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Aflibercept (neues Anwendungsgebiet), vom 20. März 2014. . 2014.
42. International Council of Ophthalmology [ICO]. Visual Standards - Aspects and Ranges of Vision Loss, Report prepared for the International Council of Ophthalmology at the 29th International Congress of Ophthalmology, Sydney, Australia, April 2002. 2002.
43. Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, Gray S, Saroj N, Rundle AC, et al. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1102-12 e1. Epub 2010/04/20.
44. Brown DM, Campochiaro PA, Bhisitkul RB, Ho AC, Gray S, Saroj N, et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology*. 2011;118(8):1594-602. Epub 2011/06/21.

45. Haller JA, Bandello F, Belfort R, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, et al. Randomized, Sham-Controlled Trial of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Macular Edema due to Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1134-46.
46. Haller JA, Bandello F, Belfort R, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, et al. Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Macular Edema Related to Branch or Central Retinal Vein Occlusion: Twelve-Month Study Results. *Ophthalmology*. 2011;118(12):2453-60.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Therapieabbrüche sind in den Tabelle 3-1 bis Tabelle 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 3-12 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.1). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Aflibercept (Eylea®)	Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen VAV	kontinuierlich/verlaufsabhängig	Erstes Jahr: 3-12 Folgejahre: max. 12	1
Ranibizumab (Lucentis®)		kontinuierlich/verlaufsabhängig	Erstes Jahr: 3-12 Folgejahre: max. 12	1
GRID-Lasertherapie*		kontinuierlich/verlaufsabhängig	Erstes Jahr: 1-4 Folgejahre: 0-4	1
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>				
<p>* Die GRID-Lasertherapie wird von BAYER nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie anerkannt. Um zu vermeiden, dass das Dossier als unvollständig vom G-BA erachtet wird und eine Nachforderung nach Einreichung diesbezüglich erfolgt, wurden die Kosten hier dennoch aufgenommen.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

### Vorbemerkung

Wie bereits ausführlich in Abschnitt 3.1 dargestellt, erkennt BAYER die GRID-Lasertherapie trotz Festlegung seitens des G-BA nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie im hier relevanten Anwendungsgebiet an. Um zu vermeiden, dass das Dossier bei Einreichung vom G-BA als unvollständig erachtet wird und eine Nachforderung zu Kosten der GRID-Lasertherapie erfolgt, werden diese hier dennoch aufgeführt.

### Behandlungsmodus

#### *Aflibercept (Eylea®)*

Der Behandlungsmodus von Eylea® richtet sich nach den Angaben in der Fachinformation, die folgendermaßen lauten: *„Die empfohlene Dosis für Eylea beträgt 2 mg Aflibercept, entsprechend 50 Mikroliter. Nach der Initialinjektion wird die Behandlung monatlich fortgeführt. Der Abstand zwischen zwei Dosierungen sollte nicht kürzer als ein Monat sein. Wenn der funktionelle und morphologische Verlauf darauf hinweisen, dass der Patient nicht von einer weiteren Behandlung profitiert, sollte die Behandlung mit Eylea beendet werden. Die monatliche Behandlung wird fortgeführt bis der maximale Visus erreicht ist und/oder keine Anzeichen von Krankheitsaktivität mehr zu erkennen sind. Drei oder mehr aufeinanderfolgende monatliche Injektionen können notwendig sein. Unter Aufrechterhaltung des funktionellen und/oder morphologischen Befundes kann das Behandlungsintervall bei Bedarf entsprechend einem "Treat and Extend"-Schema schrittweise verlängert werden,*

*allerdings liegen zu wenig Daten vor, um auf die Länge dieser Intervalle schließen zu können. Wenn sich der funktionelle und/oder morphologische Befund verschlechtert, sollte das Behandlungsintervall entsprechend verkürzt werden. Die Kontroll- und Behandlungstermine sollten durch den behandelnden Arzt basierend auf dem individuellen Ansprechen des Patienten festgesetzt werden. Die Kontrolle der Krankheitsaktivität kann eine klinische Untersuchung, eine funktionelle Untersuchung oder bildgebende Verfahren (z. B. eine optische Kohärenztomographie oder eine Fluoreszenzangiographie) beinhalten.“ (1)*

Der beschriebene Turnus stellt damit zugleich einen kontinuierlichen und verlaufsabhängigen Behandlungsmodus dar, da die Behandlung grundsätzlich im Monatsrhythmus vorgesehen ist, die Injektionsintervalle aber abhängig vom Krankheitsverlauf beliebig verlängert werden können, um den individuellen Krankheitsverlauf zu berücksichtigen.

### **Ranibizumab (Lucentis®)**

Hinsichtlich des in der Fachinformation vorgesehenen Behandlungsmodus von Lucentis gab es im Jahr 2014 eine Änderung. Der Text beschreibt die Anwendung für alle zugelassenen Indikationen zugleich und lautet nun wie folgt: *„Die empfohlene Dosis für Lucentis beträgt 0,5 mg, verabreicht als intravitreale Injektion. Dies entspricht einem Injektionsvolumen von 0,05 ml. Das Zeitintervall zwischen zwei Injektionen in dasselbe Auge sollte mindestens vier Wochen betragen. Die Behandlung beginnt mit einer Injektion pro Monat bis bei kontinuierlicher Behandlung der maximale Visus erreicht ist und/oder keine Anzeichen von Krankheitsaktivität, wie etwa eine Veränderung der Sehschärfe sowie andere Krankheitsanzeichen und -symptome, mehr zu erkennen sind. Bei Patienten mit feuchter AMD, DMÖ und RVV können initial drei oder mehr aufeinanderfolgende monatliche Injektionen notwendig sein. Anschließend sollten die Kontroll- und Behandlungsintervalle auf Basis der Krankheitsaktivität, gemessen anhand der Sehschärfe und/oder morphologischer Kriterien, vom Arzt festgelegt werden. Wenn die visuellen und morphologischen Parameter nach Meinung des Arztes darauf hindeuten, dass der Patient von einer kontinuierlichen Behandlung nicht profitiert, sollte die Behandlung mit Lucentis unterbrochen werden. Die Kontrolle der Krankheitsaktivität kann eine klinische Untersuchung, eine funktionelle Untersuchung oder bildgebende Verfahren beinhalten (beispielsweise eine optische Kohärenztomographie oder eine Fluoreszenzangiographie). Wenn Patienten entsprechend einem „Treat & Extend“-Schema behandelt werden, können, sobald der maximale Visus erreicht ist und/oder keine Anzeichen einer Krankheitsaktivität vorliegen, die Behandlungsintervalle schrittweise verlängert werden, bis Anzeichen einer Krankheitsaktivität oder einer Visusbeeinträchtigung zurückkehren. Bei feuchter AMD sollte das Behandlungsintervall um nicht mehr als 2 Wochen auf einmal verlängert werden. Bei DMÖ kann das Behandlungsintervall um bis zu einen Monat auf einmal verlängert werden. Bei RVV kann das Behandlungsintervall ebenfalls schrittweise verlängert werden, allerdings liegen zu wenig Daten vor, um auf die Länge dieser Intervalle schließen zu können. Bei erneutem Auftreten von Krankheitsaktivität sollte das Behandlungsintervall entsprechend verkürzt werden [...]“ (2).*

Damit stellt der beschriebene Turnus ebenfalls einen zugleich kontinuierlichen als auch verlaufsabhängigen Behandlungsmodus dar, da auch hier zunächst im monatlichen Abstand injiziert wird und sich die Weiterbehandlung dann nach dem individuellen Krankheitsverlauf richtet.

### ***GRID-Lasertherapie***

Der Behandlungsmodus der GRID-Lasertherapie richtet sich nach der Größe und Lokalisation des Makulaödems. Therapieziel ist eine Verkleinerung des Ödems, sodass eine Beteiligung der Fovea und ein entsprechender Visusverlust verhindert werden können. Der Behandlungsmodus ist patientenindividuell unterschiedlich und insgesamt verlaufsabhängig. Es kann gegebenenfalls nur eine Behandlung erfolgen oder aber eine mehrfache Wiederholung der Anwendung nötig sein.

### **Anzahl Behandlungen pro Jahr pro Patient**

#### ***Aflibercept (Eylea®)***

Überträgt man den beschriebenen Behandlungsmodus in die Anzahl von Behandlungen pro Jahr, muss aufgrund der Individualität der Behandlung eine Spanne angegeben werden. Die Angaben lassen insgesamt einen großen Ermessensspielraum des behandelnden Arztes zu. Es ist davon auszugehen, dass es regelhaft zu mindestens drei Injektionen zu Beginn der Therapie kommt. Theoretisch könnte das Behandlungsintervall dann so weit ausgeweitet werden, dass es im ersten Jahr zu keiner weiteren Behandlung kommt (=Untergrenze). Bei instabilem Befund kann es aber auch zu weiteren Injektionen kommen. Da der Abstand zwischen zwei Injektionen nicht kürzer als ein Monat sein sollte, können somit bis zu zwölf Injektionen im ersten Jahr erfolgen (=Obergrenze). Ab dem zweiten Behandlungsjahr kann es bei stabilem Befund zu keiner Injektion (=Untergrenze) bzw. bei instabilem Befund erneut zu bis zu zwölf Injektionen pro Jahr kommen (=Obergrenze).

#### ***Ranibizumab (Lucentis®)***

Auch für Ranibizumab muss aufgrund der Individualität der Behandlung eine Spanne bezüglich der Anzahl der Behandlungen angegeben werden. Es heißt, dass initial drei oder mehr aufeinanderfolgende monatliche Injektionen notwendig sein können. Dadurch ergibt sich auch hier eine Mindestzahl von drei Injektionen zu Beginn der Behandlung im ersten Jahr. Die Behandlungsintervalle sollen dann auf Basis der Krankheitsaktivität vom Arzt festgelegt werden und können verlängert werden. Während für die Behandlung der AMD bzw. des DMÖ vorgegeben ist, dass die Behandlungsintervalle um nicht mehr als zwei Wochen bzw. um einen Monat auf einmal verlängert werden sollen, gibt es für die Behandlung von Venenverschlüssen keine explizite Aussage hierzu. Daher wird als Mindestanzahl der Behandlungen im ersten Jahr von drei Injektionen ausgegangen (=Untergrenze). Liegen weiterhin Zeichen von Krankheitsaktivität vor, soll das Behandlungsintervall nicht verlängert werden, wodurch eine weiterhin monatliche Injektionsfrequenz impliziert wird und es zu bis zu zwölf Behandlungen im ersten Jahr kommen kann (=Obergrenze). Ab dem zweiten Behandlungsjahr kann es bei durchgängig

stabilem Befund zu keiner Injektion pro Jahr (=Untergrenze) bzw. bei instabilem Befund zu bis zu zwölf Injektionen pro Jahr kommen (=Obergrenze).

### ***GRID-Lasertherapie***

Zur Quantifizierung der Anzahl an Behandlungen pro Jahr gibt es nur unpräzise Angaben. So heißt es z. B. in einer Patientenbroschüre der Deutschen Fachgesellschaften: „*Es sind in der Regel mehrere Laserbehandlungen erforderlich. Die Sehschärfe verbessert sich durch diese Therapie nicht, hilft aber schlimmere Folgeereignisse durch größere schlecht durchblutete Netzhautbereiche zu vermeiden.*“ (3). Ansonsten geben die Fachgesellschaften in ihren Stellungnahmen keine Empfehlung zur Häufigkeit der Behandlung (4, 5). Konservativ muss daher von einer Untergrenze von einer Laserbehandlung ausgegangen werden. In der Stellungnahme der Fachgesellschaften zur Therapie der diabetischen Makulopathie wird die Aussage getroffen, dass eine Laserkoagulation frühestens nach drei Monaten wiederholt werden sollte (6). Diese Angaben beziehen sich zwar auf die Behandlung eines diabetischen Makulaödems, es kann aber davon ausgegangen werden, dass sich die Höchstzahl durchführbarer Laserbehandlungen nicht zwischen den Anwendungsgebieten unterscheidet. Aufgrund mangelnder anderer Angaben wird daher als Obergrenze von vier Laserbehandlungen pro Jahr ausgegangen. Im ersten Jahr erfolgt die Behandlung demzufolge zwischen ein und vier Mal, in den Folgejahren bis zu vier Mal.

### **Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen**

#### ***Aflibercept (Eylea®) / Ranibizumab (Lucentis®)***

Ebenso wie im Nutzendossier zu Aflibercept (Eylea®) in den Indikationen ZVV und DMÖ, welche BAYER bereits eingereicht hat, werden im vorliegenden Dossier unter dem Terminus „Behandlung“ lediglich jene Arztbesuche verstanden, zu denen der Patient eine Injektion erhält. Arztbesuche, bei denen nur der funktionelle bzw. morphologische Befund ermittelt wird, um einen eventuellen Injektionsbedarf festzustellen, müssten streng genommen aber gemäß § 27 Abs.1 S.1 SGB V auch zur Behandlung gezählt werden. Auch die Tage, an denen postoperative Kontrollen stattfinden, zählen formal zur Behandlung, weswegen die Behandlungsdauer je Behandlung in dem Falle auch mehr als einen Tag beträgt. Dies ist aber sowohl bei der Therapie mit Aflibercept (Eylea®) als auch Ranibizumab (Lucentis®) der Fall, sodass keine Unterschiede zwischen den beiden Therapien in der Behandlungsdauer quantifizierbar sind. Da der G-BA in seinen bisherigen Beschlüssen zu Aflibercept (Eylea®) ebenfalls nur je einen Tag als Behandlungsdauer veranschlagt hat (7, 8), wird hier analog dazu als Behandlungsdauer je Behandlung nur ein Tag angegeben.

### ***GRID-Lasertherapie***

Als Behandlungsdauer je Behandlung wird analog zu den Angaben zu Aflibercept bzw. Ranibizumab jeweils ein Tag angegeben. Dies ist dann der Fall, wenn Arztbesuche zur Visus- bzw. Verlaufskontrolle sowie Nachbehandlungen im Anschluss an die Durchführung der Laserbehandlung nicht mit berücksichtigt werden.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3-12). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Aflibercept (Eylea®)	Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen VAV	kontinuierlich/ verlaufsabhängig	Erstes Jahr: 3-12 Folgejahre: max.12
Ranibizumab (Lucentis®)		kontinuierlich/ verlaufsabhängig	Erstes Jahr: 3-12 Folgejahre: max.12
GRID-Lasertherapie*		kontinuierlich/ verlaufsabhängig	Erstes Jahr: 1-4 Folgejahre: 0-4
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>			
<p>* Die GRID-Lasertherapie wird von BAYER nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie anerkannt. Um zu vermeiden, dass das Dossier als unvollständig vom G-BA erachtet wird und eine Nachforderung nach Einreichung diesbezüglich erfolgt, wurden die Kosten hier dennoch aufgenommen.</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Aflibercept (Eylea®)	Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen VAV	Erstes Jahr: 3-12 Folgejahre: 0-12	1 DE (100µl, entspricht 4mg)	1 DDD = 0,018 DE Erstes Jahr: 167-667 DDD Folgejahre: 0-667 DDD
Ranibizumab (Lucentis®)		Erstes Jahr: 3-12 Folgejahre: 0-12	1 DE (230µl, entspricht 2,3mg bzw. 165µl, entspricht 1,65mg)	1 DDD = 0,036 DE Erstes Jahr: 83-333 DDD Folgejahre: 0-333 DDD
GRID-Lasertherapie*		Erstes Jahr: 1-4 Folgejahre: 0-4	nicht zutreffend	

\* Die GRID-Lasertherapie wird von BAYER nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie anerkannt. Um zu vermeiden, dass das Dossier als unvollständig vom G-BA erachtet wird und eine Nachforderung nach Einreichung diesbezüglich erfolgt, wurden die Kosten hier dennoch aufgenommen.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

### Jahresdurchschnittsverbrauch

In der aktuellen amtlichen deutschen Fassung des Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC)-Index mit *Defined Daily Dose* (DDD)-Angaben für Deutschland im Jahre 2015 sind für Aflibercept und Ranibizumab unter dem ATC-Code S01L: „Mittel gegen vaskuläre Augenerkrankungen“ jeweils DDD festgelegt worden (9). Es handelt sich bei den DDD-Angaben allerdings um theoretische Rechenkonstrukte, die auf Basis von Studien in der Indikation feuchte AMD jeweils für Aflibercept und Ranibizumab berechnet wurden, weswegen deren Aussagekraft in der hier relevanten Indikation sehr beschränkt ist.

#### **Aflibercept (Eylea®)**

ATC-Code: S01LA05

DDD-Info: 0,018 Dosiseinheit (DE)

Da 1 DDD = 0,018 DE beträgt, ergibt sich bei 3-12 Behandlungstagen im ersten Jahr bzw. 0-12 Behandlungstagen in den Folgejahren und einem Verbrauch von 1 DE pro Behandlung ein Verbrauch zwischen 167 und 667 DDD im ersten Jahr bzw. bis zu 677 DDD in den Folgejahren.

Rechnung: min.  $3 \text{ DE} / 0,018 \text{ DE} = 167 \text{ DDD}$  (Erstes Jahr)  
max.  $12 \text{ DE} / 0,018 \text{ DE} = 667 \text{ DDD}$  (Erstes Jahr und Folgejahre)

### **Ranibizumab (Lucentis®)**

ATC-Code: S01LA04

DDD-Info: 0,036 DE

Da 1 DDD = 0,036 DE beträgt, ergibt sich bei 3-12 Behandlungstagen im ersten Jahr bzw. 0-12 Behandlungstagen in den Folgejahren und einem Verbrauch von 1 DE pro Behandlung ein Verbrauch zwischen 83 und 333 DDD im ersten Jahr bzw. bis zu 333 DDD in den Folgejahren.

Rechnung: min.  $3 \text{ DE} / 0,036 \text{ DE} = 83 \text{ DDD}$  (Erstes Jahr)  
max.  $12 \text{ DE} / 0,036 \text{ DE} = 333 \text{ DDD}$  (Erstes Jahr und Folgejahre)

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

*Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Aflibercept (Eylea®)	Eylea® 40 mg/ml Injektionslösung in der Durchstechflasche AVP: 1.101,77 €	1.039,61 €
	Eylea® 40 mg/ml Injektionslösung in der Fertigspritze Noch nicht im Handel verfügbar	Noch nicht im Handel verfügbar
Ranibizumab (Lucentis®)	Lucentis® 10 mg/ml Injektionslösung 2,3mg in der Durchstechflasche AVP: 1.262,96 €	1.191,87 €
	Lucentis® 10 mg/ml Injektionslösung ,1,65mg in der Fertigspritze AVP: 1.262,96 €	1.191,87 €
GRID-Lasertherapie*	Kosten für einen laserchirurgischen Eingriff EBM: 121,31 €	121,31 €
* Die GRID-Lasertherapie wird von BAYER nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie anerkannt. Um zu vermeiden, dass das Dossier als unvollständig vom G-BA erachtet wird und eine Nachforderung nach Einreichung diesbezüglich erfolgt, wurden die Kosten hier dennoch aufgenommen.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

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

Apothekenverkaufspreis (AVP): 1.101,77 €

Pflichtrabatt der Apotheke: 1,77 €

Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers: 60,39 €

Rechnung: 1.101,77 € - 1,77 € - 60,39 € = 1.039,61 €

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

Apothekenverkaufspreis (AVP): 1.262,96 €

Pflichtrabatt der Apotheke: 1,77 €

Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers: 69,32 €

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

#### **Kosten für GRID-Lasertherapie**

Die Kosten für die Fokal/GRID-Laserfotokoagulation können mithilfe der EBM-Ziffer 31342 („Laserchirurgischer Eingriff der Kategorie W2“) abgerechnet werden. Diese EBM-Ziffer ist

der Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) 5-155.3 bzw. 5-155.4 (Destruktion von erkranktem Gewebe an Retina und Chorioidea: durch lokale bzw. flächige Laserkoagulation) zugeordnet und entspricht einem Punktwert von 1181 und damit einem Wert von 121,31 Euro.

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.1). 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 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Aflibercept (Eylea®)	Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen VAV	Funktionelle bzw. morphologische Befundkontrollen	1x je Behandlung, ggf. häufiger	Erstes Jahr: 3-12 Folgejahre: max.12
		intravitreale Medikamenteneingabe	1x je Behandlung	Erstes Jahr: 3-12 Folgejahre: max.12
		postoperative Kontrollen	1x je Behandlung	Erstes Jahr: 3-12 Folgejahre: max.12
Ranibizumab (Lucentis®)	Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen VAV	Funktionelle bzw. morphologische Befundkontrollen	1x Behandlung, ggf. häufiger	Erstes Jahr: 3-12 Folgejahre: max.12
		intravitreale Medikamenteneingabe	1x je Behandlung	Erstes Jahr: 3-12 Folgejahre: max.12
		postoperative Kontrollen	1x je Behandlung	Erstes Jahr: 3-12 Folgejahre: max.12
GRID-Lasertherapie*	Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen VAV	Funktionelle bzw. morphologische Befundkontrollen	mind. 1x je Behandlung	nicht quantifizierbar
		Anästhesie	1x je Behandlung	Erstes Jahr: 1-4 Folgejahre: max.4
		Überwachung	1x je Behandlung	Erstes Jahr: 1-4 Folgejahre: max.4
		Nachbehandlung (Operation)	1x je Behandlung	Erstes Jahr: 1-4 Folgejahre: max.4
* Die GRID-Lasertherapie wird von BAYER nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie anerkannt. Um zu vermeiden, dass das Dossier als unvollständig vom G-BA erachtet wird und eine Nachforderung nach Einreichung diesbezüglich erfolgt, wurden die Kosten hier dennoch aufgenommen.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

### Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Da für Aflibercept und Ranibizumab jeweils die gleichen zusätzlichen GKV-Leistungen anfallen und sich diese auch in der Häufigkeit der Anwendung pro Jahr zwischen den Arzneimitteln nicht unterscheiden, werden die Angaben hierfür im Folgenden gemeinsam

gemacht. Im Anschluss daran werden die Angaben zu den zusätzlich notwendigen Leistungen für die GRID-Lasertherapie gemacht.

### **Aflibercept (Eylea®)/Ranibizumab (Lucentis®)**

#### ***Funktionelle bzw. morphologische Befundkontrollen***

Unter Behandlung mit Eylea® soll der Verlauf des funktionellen und morphologischen Befunds kontrolliert werden. Im ersten Jahr der Behandlung erfolgt die Kontrolle jeweils im Rahmen des Injektionstermins. Eine Verlaufskontrolle zwischen den Injektionen ist nicht notwendig. Damit kommt es im ersten Jahr zu 3-12 Kontrollen, entsprechend der Häufigkeit der Injektionen. Nach den ersten zwölf Monaten der Behandlung mit Eylea® kann das Behandlungsintervall laut Fachinformation basierend auf dem funktionellen und morphologischen Verlauf verlängert werden. Das Kontrollintervall sollte dann durch den behandelnden Arzt festgesetzt werden und kann häufiger sein als das Injektionsintervall (1). Bei einem theoretisch möglichen, sehr engen Kontrollintervall von einem Monat käme es zu maximal zwölf Befundkontrollen pro Jahr. In die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen im Rahmen der Befundkontrollen fallen neben Visuskontrollen auch morphologische Untersuchungen, z. B. die optische Kohärenztomographie (OCT) oder die Fluoreszenzangiographie. Wie häufig, welche Untersuchung konkret durchgeführt wird, kann nicht quantifiziert werden und liegt im Ermessen des Arztes.

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

#### ***Intravitreale Medikamenteneingabe***

Sowohl Eylea® als auch Lucentis® müssen intravitreal injiziert werden. Die Kosten für die Prozedur der intravitrealen Medikamenteneingabe fallen entsprechend bei jeder Injektion an, sodass die Anzahl dieser zusätzlich notwendigen Kosten der Anzahl der Behandlungen entspricht (siehe Tabelle 3-12). Die Kosten für die intravitreale Medikamenteneingabe entstehen demnach sowohl für Eylea® als auch für Lucentis® drei bis zwölf Mal im ersten Jahr bzw. bis zu zwölf Mal in den Folgejahren.

#### ***Postoperative Kontrollen***

In der Fachinformation zu Eylea® heißt es, dass die Patienten unmittelbar nach der intravitrealen Injektion auf einen Anstieg des Augeninnendrucks hin kontrolliert werden sollten, um eventuell auftretende, durch die intravitreale Injektion bedingte Reaktionen, wie

z. B. eine Infektion, frühzeitig behandeln zu können (1). Und auch in der Fachinformation von Lucentis® heißt es, dass der Patient im Anschluss an die Injektion eine Woche lang überwacht werden sollte, um eventuell auftretende, durch die intravitreale Injektion bedingte Reaktionen, wie z. B. eine Infektion, frühzeitig behandeln zu können (2). Das bedeutet, dass es im Anschluss an die intravitreale Injektion sowohl mit Eylea® als auch mit Lucentis® immer zu Nachuntersuchungen kommt. Je nach Anzahl der Injektionen ergibt sich, dass im ersten Jahr drei bis zwölf und in den Folgejahren bis zu zwölf postoperative Kontrollen erforderlich sind. Die Anzahl postoperativer Kontrollen entspricht damit auch jeweils der Anzahl intravitrealer Medikamenteneingaben.

## **GRID-Lasertherapie**

### ***Funktionelle bzw. morphologische Befundkontrollen***

Zur Indikationsstellung sowie zur Überprüfung des Verlaufs der Erkrankung sind regelmäßige morphologische und funktionelle Diagnostiken notwendig. Die deutschen Fachgesellschaften empfehlen neben der Bestimmung des bestkorrigierten Visus ebenfalls OCT-Untersuchungen, um über objektive Vergleiche im Rahmen der Verlaufskontrollen zu verfügen. Es liegen keine Angaben dazu vor, wie häufig diese Untersuchungen durchzuführen sind. Es darf aber angenommen werden, dass mindestens im Rahmen jeder Laserbehandlung entsprechende Kontrollen/Untersuchungen durchgeführt werden. Es ist allerdings nicht quantifizierbar, wie häufig es pro Jahr zu den Kontrollen/Untersuchungen kommt.

### ***Anästhesie und Überwachung***

Eine Anästhesie ist vor jeder GRID-Lasertherapie angezeigt. Die Kosten für diese Prozedur fallen entsprechend bei jeder Laserbehandlung an, sodass die Anzahl dieser zusätzlich notwendigen Kosten der Anzahl der Behandlungen entspricht (ein bis vier Mal im ersten Jahr bzw. bis zu vier Mal in den Folgejahren). Die Anästhesie ist Bestandteil der OPS 5-155.3 bzw. 5-155.4 (Destruktion von erkranktem Gewebe an Retina und Chorioidea: durch lokale bzw. flächige Laserkoagulation) im EBM-Katalog. Auch die Überwachung ist Bestandteil der OPS 5-155.3 bzw. 5-155.4 (Destruktion von erkranktem Gewebe an Retina und Chorioidea: durch lokale bzw. flächige Laserkoagulation) im EBM-Katalog, die ebenfalls ein bis vier Mal im ersten Jahr bzw. bis zu vier Mal in den Folgejahren abgerechnet werden kann.

### ***Nachbehandlung (Operation)***

Einige Tage nach der Laserbehandlung muss das behandelte Auge erneut durch den Augenarzt untersucht werden. Im Allgemeinen erfolgt eine Visusbestimmung mit Spaltlampenuntersuchung, Augendruckmessung und Untersuchung der Netzhaut. Damit entstehen die Kosten für diese zusätzlich notwendige GKV-Leistung entsprechend der Anzahl der Behandlungen ein bis vier Mal im ersten Jahr bzw. bis zu vier Mal in den Folgejahren. Die Nachbehandlung ist Bestandteil der OPS 5-155.3 bzw. 5-155.4 (Destruktion von erkranktem Gewebe an Retina und Chorioidea: durch lokale bzw. flächige Laserkoagulation) im EBM-Katalog.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-16 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 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
<b>Für Aflibercept bzw. Ranibizumab</b>	
Funktionelle bzw. morphologische Befundkontrollen	in fachärztlicher Grundpauschale enthalten bzw. nicht quantifizierbar
Intravitreale Medikamenteneingabe	166,20 € (GOP 31371/31372)
Postoperative Kontrollen	10,27 € (GOP 06334/06335)
<b>Für GRID-Lasertherapie*</b>	
Funktionelle bzw. morphologische Befundkontrollen	in fachärztlicher Grundpauschale enthalten bzw. nicht quantifizierbar
Anästhesie	129,12 € (GOP 31822)
Überwachung	14,69 € (GOP 31501)
Nachbehandlung (Operation)	7,09 € (GOP 31727)
* Die GRID-Lasertherapie wird von BAYER nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie anerkannt. Um zu vermeiden, dass das Dossier als unvollständig vom G-BA erachtet wird und eine Nachforderung nach Einreichung diesbezüglich erfolgt, wurden die Kosten hier dennoch aufgenommen.	
GOP: Gebührenordnungsposition	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

### **Für Aflibercept bzw. Ranibizumab**

#### ***Funktionelle bzw. morphologische Befundkontrollen***

Funktionelle Kontrollen (Visuskontrollen) sind in der fachärztlichen Grundpauschale enthalten. Die Grundpauschale beträgt pro Quartal gemäß EBM 13,05 Euro (GOP 06211, 127 Punkte) für Versicherte zwischen dem 6. und 59. Lebensjahr bzw. 15,41 Euro (GOP 06212, 150 Punkte) für Versicherte ab dem 60. Lebensjahr und wird nur dann fällig, wenn der Patient den Arzt mindestens einmal im Quartal aufsucht. Es kann vorkommen, dass der Patient im Rahmen der Verlängerungen der Behandlungsintervalle den Arzt ein oder mehrere Quartale nicht aufsuchen muss. Laut G-BA-Beschluss zu Aflibercept (Eylea®) in den Indikationen AMD und ZVV können die Kosten für die morphologischen Untersuchungen nicht quantifiziert werden, da diese Untersuchungen bislang nicht im EBM-Katalog abgebildet sind (10, 11).

#### ***Intravitreale Medikamenteneingabe***

Die Behandlungskosten für die intravitreale Medikamenteneingabe können seit Aufnahme der Leistung in den EBM-Katalog mithilfe der Ziffer 31371/31372 abgerechnet werden. Demnach beträgt die Vergütung aktuell 166,20 Euro (1.618 Punkte) pro Eingriff am rechten oder linken Auge.

***Postoperative Kontrollen***

Auch für die notwendigen postoperativen Kontrollen gibt es mittlerweile eine EBM-Ziffer (GOP 06334/06335), die Vergütung beträgt aktuell 10,27 Euro (100 Punkte) pro Auge.

**Für GRID-Lasertherapie*****Funktionelle bzw. morphologische Befundkontrollen***

Für die Kontrollen des Visus sowie morphologische Untersuchungen gilt hier das Gleiche wie bei der Therapie mit Aflibercept bzw. Ranibizumab. Die Kosten dafür sind in der fachärztlichen Grundpauschale enthalten bzw. nicht quantifizierbar.

***Anästhesie und Überwachung***

Die Kosten für die Anästhesie können mithilfe der EBM-Ziffer 31822 („Anästhesie oder Narkose 2“) abgerechnet werden. Diese EBM-Ziffer ist der OPS 5-155.3 bzw. 5-155.4 (Destruktion von erkranktem Gewebe an Retina und Chorioidea: durch lokale bzw. flächige Laserkoagulation) zugeordnet und entspricht einem Punktwert von 1257 und damit einem Wert von 129,12 Euro.

Die Kosten für die Überwachung können mithilfe der EBM-Ziffer 31501 („Postoperative Überwachung 1“) abgerechnet werden. Diese EBM-Ziffer ist der OPS 5-155.3 bzw. 5-155.4 (Destruktion von erkranktem Gewebe an Retina und Chorioidea: durch lokale bzw. flächige Laserkoagulation) zugeordnet und entspricht einem Punktwert von 143 und damit einem Wert von 14,69 Euro.

***Nachbehandlung (Operation)***

Die Kosten für die Nachbehandlung können mithilfe der EBM-Ziffer 31727 („Postoperative Behandlung Augenheilkunde XII/2b“) abgerechnet werden. Diese EBM-Ziffer ist der OPS 5-155.3 bzw. 5-155.4 (Destruktion von erkranktem Gewebe an Retina und Chorioidea: durch lokale bzw. flächige Laserkoagulation) zugeordnet und entspricht einem Punktwert von 69 und damit einem Wert von 7,09 Euro.

*Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-17 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-10 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-11 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro		
Aflibercept (Eylea®)	Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen VAV	<b>Im ersten Behandlungsjahr:</b>				
		Funkt./morphol. Befundkontrollen	in fachärztlicher Grundpauschale enthalten/ nicht quantifizierbar			
		intravitreale Medikamenteneingabe	498,60 € (min.)	11.514.668,40 € (min.)		
			1.994,40 € (max.)	119.279.080,80 € (max.)		
		postoperative Kontrollen	30,81 € (min.)	711.526,14 € (min.)		
			123,24 € (max.)	7.370.614,68 € (max.)		
		<b>In den Folgejahren:</b>				
		Funkt./morphol. Befundkontrollen	in fachärztlicher Grundpauschale enthalten/ nicht quantifizierbar			
		intravitreale Medikamenteneingabe	0,- € (min.)	0,- € (min.)		
			1.994,40 € (max.)	119.279.080,80 € (max.)		
		postoperative Kontrollen	0,- € (min.)	0,- € (min.)		
			123,24 € (max.)	7.370.614,68 € (max.)		
		Ranibizumab (Lucentis®)	Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen VAV	<b>Im ersten Behandlungsjahr:</b>		
				Funkt./morphol. Befundkontrollen	in fachärztlicher Grundpauschale enthalten/ nicht quantifizierbar	
intravitreale Medikamenteneingabe	498,60 € (min.)			11.514.668,40 € (min.)		
	1.994,40 € (max.)			119.279.080,80 € (max.)		
postoperative Kontrollen	30,81 € (min.)			711.526,14 € (min.)		
	123,24 € (max.)			7.370.614,68 € (max.)		
<b>In den Folgejahren:</b>						
Funkt./morphol. Befundkontrollen	in fachärztlicher Grundpauschale enthalten/ nicht quantifizierbar					
intravitreale Medikamenteneingabe	0,- € (min.)		0,- € (min.)			
	1.994,40 € (max.)		119.279.080,80 € (max.)			
postoperative Kontrollen	0,- € (min.)		0,- € (min.)			
	123,24 € (max.)		7.370.614,68 € (max.)			
Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen VAV	<b>In den Folgejahren:</b>					
	Funkt./morphol. Befundkontrollen		in fachärztlicher Grundpauschale enthalten/ nicht quantifizierbar			
	intravitreale Medikamenteneingabe	0,- € (min.)	0,- € (min.)			
		1.994,40 € (max.)	119.279.080,80 € (max.)			
	postoperative Kontrollen	0,- € (min.)	0,- € (min.)			
		123,24 € (max.)	7.370.614,68 € (max.)			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro	
GRID-Lasertherapie*	Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen VAV	<b>Im ersten Behandlungsjahr:</b>			
		Funkt./morphol. Befundkontrollen	in fachärztlicher Grundpauschale enthalten/ nicht quantifizierbar		
		Anästhesie	129,12 € (min.)	2.981.897,28 € (min.)	
			516,48 € (max.)	30.889.119,36 € (max.)	
		Überwachung	14,69 € (min.)	339.250,86 € (min.)	
			58,76 € (max.)	3.514.259,32 € (max.)	
		Nachbehandlung (Operation)	7,09 € (min.)	163.736,46 € (min.)	
			28,36 € (max.)	1.696.126,52 € (max.)	
		<b>In den Folgejahren:</b>			
		Funkt./morphol. Befundkontrollen	in fachärztlicher Grundpauschale enthalten/ nicht quantifizierbar		
		Anästhesie	0,- € (min.)	0,- € (min.)	
			516,48 € (max.)	30.889.119,36 € (max.)	
		Überwachung	0,- € (min.)	0,- € (min.)	
			58,76 € (max.)	3.514.259,32 € (max.)	
Nachbehandlung (Operation)	0 € (min.)	0,- € (min.)			
	28,36 € (max.)	1.696.126,52 € (max.)			
Anmerkung von BAYER: Bei den Angaben der zusätzlichen GKV-Kosten handelt es sich um Spannen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation der beiden Arzneimittel (Anzahl der Behandlungen pro Jahr) sowie aus den Spannen zur GKV-Patientenpopulation ergeben. Zur Ermittlung der Minimalkosten wurde die Mindestanzahl an Behandlungen mit der Untergrenze der Patientenzahlen multipliziert. Zur Ermittlung der Maximalkosten wurde die Höchstanzahl an Behandlungen mit der Obergrenze der Patientenzahlen multipliziert.					
* Die GRID-Lasertherapie wird von Bayer nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie anerkannt. Um zu vermeiden, dass das Dossier als unvollständig vom G-BA erachtet wird und eine Nachforderung nach Einreichung diesbezüglich erfolgt, wurden die Kosten hier dennoch aufgenommen.					

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-19 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-10, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-11) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue

Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
<b>Reine Arzneimittel-/bzw. Lasertherapiekosten</b>			
Aflibercept (Eylea®)	Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen VAV	<b>Im ersten Behandlungsjahr:</b>	
		3.118,74 € (min.)	72.026.260,02 € (min.)
		12.475,32 € (max.)	746.111.463,24 € (max.)
		<b>In den Folgejahren:</b>	
		0,- € (min.)	0,- € (min.)
		12.475,32 € (max.)	746.111.463,24 € (max.)
Ranibizumab (Lucentis®)	Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen VAV	<b>Im ersten Behandlungsjahr:</b>	
		3.575,61 € (min.)	82.575.137,34 € (min.)
		14.302,44 € (max.)	855.386.029,08 € (max.)
		<b>In den Folgejahren:</b>	
		0,- € (min.)	0,- € (min.)
		14.302,44 € (max.)	855.386.029,08 € (max.)
GRID-Lasertherapie*	Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen VAV	<b>Im ersten Behandlungsjahr:</b>	
		121,31 € (min.)	2.801.533,14 € (min.)
		485,24 € (max.)	29.020.748,68 € (max.)
		<b>In den Folgejahren:</b>	
		0,- € (min.)	0,- € (min.)
		485,24 € (max.)	29.020.748,68 € (max.)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
<b>Arzneimittelkosten + zusätzliche GKV-Kosten</b>			
Aflibercept (Eylea®)	Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen VAV	<b>Im ersten Behandlungsjahr:</b>	
		3.648,24 € (min.)	84.252.454,56 € (min.)
		14.592,96 € (max.)	872.761.158,72 € (max.)
		<b>In den Folgejahren:</b>	
		0,- € (min.)	0,- € (min.)
		14.592,96 € (max.)	872.761.158,72 € (max.)
Ranibizumab (Lucentis®)	Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen VAV	<b>Im ersten Behandlungsjahr:</b>	
		4.105,02 € (min.)	94.801.331,88 € (min.)
		16.420,08 € (max.)	982.035.724,56 € (max.)
		<b>In den Folgejahren:</b>	
		0,- € (min.)	0,- € (min.)
		16.420,08 € (max.)	982.035.724,56 € (max.)
GRID-Lasertherapie*	Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen VAV	<b>Im ersten Behandlungsjahr:</b>	
		272,21 € (min.)	6.286.417,74 € (min.)
		1.088,84 € (max.)	65.120.253,88 € (max.)
		<b>In den Folgejahren:</b>	
		0,- € (min.)	0,- € (min.)
		1.088,84 € (max.)	65.120.253,88 € (max.)
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-10, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-11 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			
Anmerkung von Bayer: Bei den Angaben der zusätzlichen GKV-Kosten handelt es sich um Spannen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation der beiden Arzneimittel (Anzahl der Behandlungen pro Jahr) sowie aus den Spannen zur GKV-Patientenpopulation ergeben. Zur Ermittlung der Minimalkosten wurde die Mindestanzahl an Behandlungen mit der Untergrenze der Patientenzahlen multipliziert. Zur Ermittlung der Maximalkosten wurde die Höchstanzahl an Behandlungen mit der Obergrenze der Patientenzahlen multipliziert.			
* Die GRID-Lasertherapie wird von Bayer nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie anerkannt. Um zu vermeiden, dass das Dossier als unvollständig vom G-BA erachtet wird und eine Nachforderung nach Einreichung diesbezüglich erfolgt, wurden die Kosten hier dennoch aufgenommen.			

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit

*gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

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

Wie in Abschnitt 3.2.3 ausführlich dargestellt, wird die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation auf ca. 23.094 bis 59.807 geschätzt. Es gibt keine validen Daten darüber, welcher Anteil der erkrankten Patienten tatsächlich behandelt wird.

Die Behandlung mit Aflibercept (Eylea®) und Ranibizumab (Lucentis®) erfolgt ausschließlich durch Ophthalmochirurgen (operierende Augenärzte) und fast ausschließlich ambulant. Da die Injektion von VEGF-Inhibitoren erst seit dem 01.10.2014 über den EBM abrechenbar ist und auch jetzt noch vielfach über Selektivverträge geregelt ist, liegen die sonst üblicherweise zitierfähigen Verordnungsdaten unabhängiger Anbieter bislang nicht vor. Da zudem die ZVT Ranibizumab (Lucentis®) im Rahmen mehrerer Indikationen und mit einem patientenindividuellen Injektionsschema eingesetzt wird, lassen sich auch über die Arzneimittel-Umsätze keine validen Rückschlüsse auf die behandelte Population im hier relevanten Anwendungsgebiet ziehen.

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

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 0 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

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

### 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Die Informationen aus diesem Abschnitt stammen primär aus den Angaben der Fach- und Gebrauchsinformationen der Arzneimittel Eylea® (Aflibercept) und Lucentis® (Ranibizumab). Darüber hinaus wurden Arzneimittelpreise und Rabatte in der Lauer-Taxe (<http://www.lauer-fischer.de/lf/Seiten/WEBAPO-Lauer-Taxe/WEBAPO-Lauer-Taxe-demo.aspx>) sowie DDD-Angaben auf den Internetseiten des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI; <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/atcddd/>) recherchiert. Zudem wurden Angaben aus den G-BA-Beschlüssen zu Aflibercept in den Indikationen AMD und ZVV bzw. den dazugehörigen „Tragenden Gründen“ genutzt. Die Kosten der GRID-Laserbehandlung wurden der Online-Version des EBM-Katalogs (Kassenärztliche Bundesvereinigung Berlin, Stand 1/2015, erstellt am 26.01.2015 [V.7.1]) entnommen.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Bayer Pharma AG. Fachinformation: EYLEA® 40 mg/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche, Stand der Information: 02/2015. 2015.
2. Novartis. Fachinformation: LUCENTIS® 10 mg/ml Injektionslösung, Stand der Information: 09/2014. 2014.
3. Bundesverband der Augenärzte Deutschlands e.V. [BVA], Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft [DOG]. Die Behandlung des Verschlusses einer Netzhautvene (Augenvenenthrombose). 2011.
4. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft [DOG], Retinologische Gesellschaft [RG], Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. [BVA]. Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands zur Therapie des Makulaödems beim retinalen Venenverschluss, Stand der Information: 04/2010. 2010.
5. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft [DOG], Retinologische Gesellschaft [RG], Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. [BVA]. Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zur Therapie des Makulaödems beim retinalen Venenverschluss: Therapeutische Strategien, Stand der Information: 06/2012. 2012.
6. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft [DOG], Retinologische Gesellschaft [RG], Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. [BVA]. Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands Therapie der diabetischen Makulopathie, Stand der Information: 04/2013. 2013.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss [G-BA]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel - Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Aflibercept, vom 6. Juni 2013. 2013.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss [G-BA]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel - Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Aflibercept (neues Anwendungsgebiet), vom 20. März 2014. 2014.
9. Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2015. 2015.

10. Gemeinsamer Bundesausschuss [G-BA]. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel - Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Aflibercept, vom 6. Juni 2013. 2013.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss [G-BA]. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel - Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Aflibercept, vom 20. März 2014. 2014.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

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

#### **Anforderungen an die Diagnostik**

Bevor mit der Anwendung von Aflibercept (Eylea®) begonnen wird, muss bei den Patienten eine Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenastverschlusses mit geeigneten Verfahren diagnostiziert worden sein.

#### **Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals**

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

#### **Infrastruktur**

Nicht zutreffend.

#### **Behandlungsdauer**

Bei der Behandlung mit Eylea® wird nach der Initialinjektion die Behandlung monatlich fortgeführt. Der Abstand zwischen zwei Dosierungen sollte nicht kürzer als ein Monat sein. Wenn der funktionelle und morphologische Befund darauf hinweisen, dass der Patient nicht von einer weiteren Behandlung profitiert, sollte die Behandlung mit Eylea beendet werden. Die monatliche Behandlung wird fortgeführt bis der maximale Visus erreicht ist und/oder keine Anzeichen von Krankheitsaktivität mehr zu erkennen sind. Drei oder mehr aufeinanderfolgende monatliche Injektionen können notwendig sein.

Unter Aufrechterhaltung des funktionellen und/oder morphologischen Befundes kann das Behandlungsintervall entsprechend einem "Treat and Extend"-Schema schrittweise verlängert

werden, allerdings liegen zu wenige Daten vor, um auf die Länge dieser Intervalle schließen zu können. Wenn sich der funktionelle und/oder morphologische Befund verschlechtert, sollte das Behandlungsintervall entsprechend verkürzt werden.

Die Kontroll- und Behandlungstermine sollten durch den behandelnden Arzt basierend auf dem individuellen Ansprechen des Patienten festgesetzt werden. Die Kontrolle der Krankheitsaktivität kann eine klinische Untersuchung, eine funktionelle Untersuchung oder bildgebende Verfahren (z. B. eine optische Kohärenztomographie oder eine Fluoreszenzangiographie) beinhalten.

Bei Patienten mit rhegmatogener Netzhautablösung oder Makulalöchern Grad 3 oder 4 sollte die Behandlung ausgesetzt werden. Im Falle eines Einriss der Retina sollte die Behandlung unterbrochen und erst wieder aufgenommen werden, wenn der Riss adäquat verheilt ist. In folgenden Fällen sollte die Behandlung ausgesetzt und nicht vor dem nächsten geplanten Termin fortgesetzt werden:

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

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

Eylea<sup>®</sup> sollte während der Schwangerschaft nicht verabreicht werden, es sei denn der mögliche Nutzen überwiegt das potenzielle Risiko für den Fetus. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für mindestens drei Monate nach der letzten intravitrealen Injektion von Aflibercept eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

### **Kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen**

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

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

Jede Fertigspritze oder Durchstechflasche sollte nur zur Behandlung eines einzigen Auges verwendet werden. Die Fertigspritze oder Durchstechflasche enthält mehr als die empfohlene Dosis von 2 mg Aflibercept. Das entnehmbare Volumen der Spritze (90 Mikroliter) bzw. der Durchstechflasche (100 Mikroliter) darf nicht vollständig genutzt werden. Die überschüssige Menge ist vor der Injektion zu verwerfen. Injektion des gesamten Volumens der Fertigspritze oder der Durchstechflasche könnte in einer Überdosierung resultieren. Um alle Luftbläschen

und überschüssiges Arzneimittel zu entfernen, den Spritzenkolben langsam soweit eindrücken, bis die runde Grundfläche der kuppelförmigen Kolbenspitze auf derselben Höhe ist wie die schwarze Dosierungslinie der Spritze (entsprechend 50 Mikroliter d.h. 2 mg Aflibercept). Nicht verwendetes Produkt ist nach der Injektion zu verwerfen.

### **Notfallmaßnahmen**

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

### **Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln**

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Eine kombinierte Anwendung einer photodynamischen Therapie (PDT) mit Verteporfin und Eylea<sup>®</sup> wurde nicht untersucht, daher liegt hierzu kein Sicherheitsprofil vor. Bisher liegen keine Erfahrungen zur gleichzeitigen Behandlung von Eylea<sup>®</sup> mit anderen Anti-VEGF Arzneimitteln (systemisch oder okular) vor.

### **Spezielle Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung und anderen Umgang**

Die Fertigspritze und die Durchstechflasche sind nur zur einmaligen Verwendung vorgesehen. Die sterile, gebrauchsfertige Blisterverpackung sollte nicht außerhalb des sauberen Behandlungsraumes geöffnet werden. Die Lösung sollte vor der Anwendung visuell auf Schwebstoffe und/oder Verfärbungen oder jegliche Veränderungen der äußeren Erscheinung überprüft werden und ist in diesem Falle zu verwerfen. Vor der Anwendung kann die ungeöffnete Blisterpackung oder die Durchstechflasche bis zu 24 Stunden bei Raumtemperatur (unter 25°C) aufbewahrt werden. Nach dem Öffnen der Blisterverpackung oder der Durchstechflasche muss die weitere Handhabung unter aseptischen Bedingungen erfolgen. Zur intravitrealen Injektion ist eine 30 G x ½ Zoll-Injektionsnadel zu verwenden.

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

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

### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

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

Die folgenden Angaben stammen aus dem EPAR Annex II zu Aflibercept (Eylea<sup>®</sup>) in der aktuellsten Version (1):

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

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

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

Das Informationsmaterial für den Arzt soll folgendes enthalten:

- die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels,
- wer mit Eylea behandelt werden sollte,
- Steriltechniken, einschließlich periokularer und okularer Desinfektion, um das Risiko einer Infektion zu minimieren,
- Anwendung von Antibiotika,
- Anwendung von Povidon-Iod oder Vergleichbarem,
- Techniken der intravitrealen Injektion,
- die Notwendigkeit überschüssiges Volumen der Fertigspritze zu verwerfen, um eine Überdosierung zu vermeiden,
- Patientenüberwachung nach intravitrealer Injektion,
- wichtige Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen, die mit einer intravitrealen Injektion in Zusammenhang stehen einschließlich Endophthalmitis, erhöhtem Augeninnendruck, Einriss des retinalen Pigmentepithels und Katarakt,
- Behandlung von Nebenwirkungen, die mit der intravitrealen Injektion im Zusammenhang stehen,
- weibliche Patienten im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden und Schwangere sollten Eylea nicht anwenden.

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

- Packungsbeilage,
- wer mit Eylea behandelt werden sollte,
- wie man sich auf die Behandlung mit Eylea vorbereitet,
- was sind die Schritte nach der Behandlung mit Eylea,
- wichtige Anzeichen und Symptome schwerwiegender Nebenwirkungen einschließlich Endophthalmitis, erhöhtem Augeninnendruck, Einriss des retinalen Pigmentepithels, und Katarakt,
- wann der Arzt umgehend kontaktiert werden muss,
- weibliche Patienten im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden und Schwangere sollten Eylea nicht anwenden.

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

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

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

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

Es wurde keine Annex IV zum EPAR erstellt. Die Informationen stammen aus dem Risk Management Plan (RMP) (2).

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

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

### **3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan**

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

Die folgenden Angaben stammen aus dem EU-Risk Management Plan (RMP; Version 17.1 vom 10.11.2014) (2):

Neben den routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung (Kennzeichnung in Fachinformation und Gebrauchsinformation) wird für die bedeutenden, identifizierten Risiken, d.h. Endophthalmitis (vor allem infektiösen Ursprungs), intraokulare Entzündung, vorübergehender Anstieg des Augeninnendrucks, Einrisse des retinalen Pigmentepithels, Netzhaut einriss, Netzhautablösung, Katarakt (insbesondere traumatischen Ursprungs), Überempfindlichkeit und Immunogenität sowie für die bedeutenden, potenziellen Risiken, d.h. arterielle thromboembolische Ereignisse (ATE) einschließlich nicht-Myokardinfarkt ATEs und kardiovaskulärer ischämischer Ereignisse, venöse thromboembolische Ereignisse, Hypertension, Proteinurie, nicht-okulare Blutung, Medikationsfehler, Anwendung außerhalb des bestimmungsgemäßen Gebrauchs, Embryo-Fetotoxizität und retinale Blutung, als zusätzliche Maßnahme ein Schulungsprogramm für notwendig erachtet und durchgeführt.

Eine detaillierte Aufstellung des Schulungsmaterials ist in Teil 7, Anlage 10 des EU-RMP zusammengestellt.

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

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

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

Der Übersicht halber werden die Maßnahmen zur Risikominimierung, die in der Zusammenfassung des EU-RMP aufgeführt sind, im Folgenden tabellarisch dargestellt.

Tabelle 3-20: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
<b>Bedeutende identifizierte Risiken</b>		
Endophthalmitis	<u>Abschnitt 4.3: Gegenanzeigen</u> Bestehende oder vermutete okulare oder periokulare Infektion. Bestehende schwere intraokulare Entzündung. <u>Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen</u> Schwerwiegende Nebenwirkungen, die mit dem Injektionsverfahren in Zusammenhang standen, traten bei weniger als 1 von 2.200 intravitrealen Injektionen mit Eylea auf. Diese beinhalteten Erblindung, Endophthalmitis, Netzhautablösung, traumatische Katarakt, Glaskörperblutung, Katarakt, Glaskörperabhebung und erhöhten Augeninnendruck. Endophthalmitis als UAW angegeben (Häufigkeitskategorie: gelegentlich) <u>Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u> <i>Durch die intravitreale Injektion bedingte Reaktionen:</i> Intravitreale Injektionen, einschließlich solcher mit Eylea, können zu einer Endophthalmitis, intraokularer	Schulungsprogramm mit der Zielausrichtung, die Aufmerksamkeit von Patienten und Ärzten gegenüber identifizierten und potenziellen Risiken zu erhöhen

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Entzündung, rhegmatogener Netzhautablösung, Einriss der Netzhaut oder iatrogener traumatischer Katarakt führen. Bei der Anwendung von Eylea sind immer angemessene aseptische Injektionsmethoden anzuwenden. Des Weiteren sollten die Patienten innerhalb der ersten Woche nach der Injektion überwacht werden, um im Falle einer Infektion eine frühzeitige Behandlung zu ermöglichen. Die Patienten sollten instruiert werden, unverzüglich alle Symptome zu melden, die auf eine Endophthalmitis oder auf eines der oben aufgeführten Ereignisse hinweisen.</p> <p><u>Abschnitt 4.2: Dosierung und Art der Anwendung</u></p> <p><i>Art der Anwendung:</i></p> <p>Intravitreale Injektionen sind entsprechend medizinischer Standards und geltenden Richtlinien nur von einem qualifizierten Arzt mit Erfahrung in der Durchführung intravitrealer Injektionen durchzuführen. Generell müssen eine adäquate Anästhesie und Asepsis, einschließlich des Einsatzes eines topischen Breitbandmikrobizids (z. B. Povidon-Iod, das auf die periokulare Haut, das Augenlid und die Augenoberfläche aufgetragen wird) gewährleistet werden. Die chirurgische Händedesinfektion, sterile Handschuhe, ein steriles Abdecktuch und ein steriler Lidsperr (oder ein vergleichbares Instrument) werden empfohlen.</p> <p>Nach einer intravitrealen Injektion sollten Patienten instruiert werden, unverzüglich alle Symptome zu melden, die auf eine Endophthalmitis hinweisen (z. B. Augenschmerzen, Augenrötung, Photophobie, verschwommenes Sehen).</p>	
Intraokulare Entzündung	<p><u>Abschnitt 4.3: Gegenanzeigen</u></p> <p>Bestehende oder vermutete okulare oder periokulare Infektion.</p> <p>Bestehende schwere intraokulare Entzündung.</p> <p><u>Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen</u></p> <p>Angegeben als seltene UAWs: Vitritis, Hypopyon</p> <p>Angegeben als gelegentliche UAWs: Iritis, Uveitis, Iridocyclitis, Schwebeteilchen in der Vorderkammer</p> <p><u>Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u></p> <p><i>Immunogenität:</i></p> <p>Da Eylea ein therapeutisches Protein ist, besteht die Möglichkeit einer Immunogenität. Patienten sollen dazu angehalten werden, alle Anzeichen oder Symptome einer intraokularen Entzündung, z. B. Schmerzen, Photophobie oder Rötung, zu berichten, da diese klinische Anzeichen einer Überempfindlichkeit sein könnten.</p> <p><u>Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u></p>	Schulungsprogramm mit der Zielausrichtung, die Aufmerksamkeit von Patienten und Ärzten gegenüber identifizierten und potenziellen Risiken zu erhöhen

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p><i>Durch die intravitreale Injektion bedingte Reaktionen:</i></p> <p>Intravitreale Injektionen, einschließlich solcher mit Eylea, können zu einer Endophthalmitis, intraokularer Entzündung, rhegmatogener Netzhautablösung, Einriss der Netzhaut oder iatrogener traumatischer Katarakt führen. Bei der Anwendung von Eylea sind immer angemessene aseptische Injektionsmethoden anzuwenden. Des Weiteren sollten die Patienten innerhalb der ersten Woche nach der Injektion überwacht werden, um im Falle einer Infektion eine frühzeitige Behandlung zu ermöglichen. Die Patienten sollten instruiert werden, unverzüglich alle Symptome zu melden, die auf eine Endophthalmitis oder auf eines der oben aufgeführten Ereignisse hinweisen.</p> <p><u>Abschnitt 4.2: Dosierung und Art der Anwendung</u></p> <p><i>Art der Anwendung:</i></p> <p>Intravitreale Injektionen sind entsprechend medizinischer Standards und geltenden Richtlinien nur von einem qualifizierten Arzt mit Erfahrung in der Durchführung intravitrealer Injektionen durchzuführen. Generell müssen eine adäquate Anästhesie und Asepsis, einschließlich des Einsatzes eines topischen Breitbandmikrobizids (z. B. Povidon-Iod, das auf die periokulare Haut, das Augenlid und die Augenoberfläche aufgetragen wird) gewährleistet werden. Die chirurgische Händedesinfektion, sterile Handschuhe, ein steriles Abdecktuch und ein steriler Lidsperrer (oder ein vergleichbares Instrument) werden empfohlen.</p>	
Vorübergehender Anstieg des Augeninnendrucks	<p><u>Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen</u></p> <p>Schwerwiegende Nebenwirkungen, die mit dem Injektionsverfahren in Zusammenhang standen, traten bei weniger als 1 von 2.200 intravitrealen Injektionen mit Eylea auf. Diese beinhalteten Erblindung, Endophthalmitis, Netzhautablösung, traumatische Katarakt, Glaskörperblutung, Katarakt, Glaskörperabhebung und erhöhten Augeninnendruck.</p> <p>Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen (bei mindestens 5 % der mit Eylea behandelten Patienten) waren Bindehautblutung (24,9 %), verminderte Sehschärfe (10,7 %), Augenschmerzen (9,9 %), erhöhter Augeninnendruck (7,1 %), Glaskörperabhebung (6,8 %), Glaskörpertrübungen (6,6 %) und Katarakt (6,6 %).</p> <p>Anstieg des Augeninnendrucks als UAW angegeben (Häufigkeitskategorie: häufig)</p> <p><u>Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u></p> <p>Ein Ansteigen des Augeninnendrucks wurde innerhalb von 60 Minuten nach intravitrealen Injektionen, einschließlich derer mit Eylea, beobachtet. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit einem schlecht</p>	Schulungsprogramm mit der Zielausrichtung, die Aufmerksamkeit von Patienten und Ärzten gegenüber identifizierten und potenziellen Risiken zu erhöhen

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>eingestellten Glaukom geboten (Eylea darf nicht injiziert werden, solange der Augeninnendruck bei <math>\geq 30</math> mmHg liegt). In allen Fällen müssen daher sowohl der Augeninnendruck als auch die Perfusion des Sehnervenkopfes überwacht und bei Bedarf angemessen behandelt werden.</p> <p><u>Abschnitt 4.9: Überdosierung</u></p> <p>Bei einer Überdosierung mit einem größeren Injektionsvolumen als üblich kann es zu einem Anstieg des Augeninnendrucks kommen. Daher sollte im Fall einer Überdosierung der Augeninnendruck überwacht werden und, falls dies vom behandelnden Arzt als notwendig erachtet wird, sollten geeignete Maßnahmen eingeleitet werden.</p>	
Einrisse des retinalen Pigmentepithels	<p><u>Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen</u></p> <p>Einriss des retinalen Pigmentepithels als UAW angegeben (Häufigkeitskategorie: häufig)</p> <p><u>Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u></p> <p><i>Weitere Angaben:</i></p> <p>Wie bei anderen intravitrealen anti-VEGF-Behandlungen einer AMD, eines ZVV, eines VAV und eines DMÖ gilt auch Folgendes:</p> <p>Zu den Risikofaktoren, die nach einer anti-VEGF-Therapie bei feuchter AMD zur Entwicklung eines retinalen Pigmentepitheleinrisses führen können, gehören großflächige und/oder hohe Abhebungen des retinalen Pigmentepithels. Zu Beginn einer Eylea-Therapie ist Vorsicht bei Patienten geboten, die diese Risikofaktoren für das Auftreten von retinalen Pigmentepitheleinrissen aufweisen.</p>	Schulungsprogramm mit der Zielausrichtung, die Aufmerksamkeit von Patienten und Ärzten gegenüber identifizierten und potenziellen Risiken zu erhöhen
Netzhautleinriss/ Netzhautablösung	<p><u>Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen</u></p> <p>Netzhautleinriss und Netzhautablösung als UAWs angegeben (Häufigkeitskategorie: gelegentlich)</p> <p><u>Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u></p> <p><i>Durch die intravitreale Injektion bedingte Reaktionen:</i></p> <p>Intravitreale Injektionen, einschließlich solcher mit Eylea, können zu einer Endophthalmitis, intraokularer Entzündung, rhegmatogener Netzhautablösung, Einriss der Netzhaut oder iatrogenen traumatischer Katarakt führen.</p> <p><i>Weitere Angaben:</i></p> <p>Wie bei anderen intravitrealen anti-VEGF-Behandlungen einer AMD, eines ZVV, eines VAV und eines DMÖ gilt auch Folgendes:</p> <p>Bei Patienten mit rhegmatogener Netzhautablösung oder Makulalöchern Grad 3 oder 4 sollte die Behandlung ausgesetzt werden.</p>	keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p><u>Personengruppen mit begrenzten Daten</u></p> <p>Es gibt nur begrenzte Erfahrungen bei der Behandlung von Personen mit einem aufgrund eines Typ I-Diabetes verursachten DMÖ oder bei Diabetikern mit einem HbA1c über 12 % oder mit proliferativer diabetischer Retinopathie.</p> <p>Eylea wurde nicht untersucht bei Patienten mit aktiven systemischen Infektionen oder bei Patienten, die gleichzeitig andere Augenerkrankungen wie eine Netzhautablösung oder ein Makulaloch hatten. Es gibt ebenfalls keine Erfahrungen bei der Behandlung mit Eylea bei Diabetikern mit nicht eingestelltem Bluthochdruck. Der Arzt sollte das Fehlen dieser Informationen bei der Behandlung entsprechender Patienten berücksichtigen.</p> <p><u>Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen</u></p> <p>Schwerwiegende Nebenwirkungen, die mit dem Injektionsverfahren in Zusammenhang standen, traten bei weniger als 1 von 2.200 intravitrealen Injektionen mit Eylea auf. Diese beinhalteten Erblindung, Endophthalmitis, Netzhautablösung, traumatische Katarakt, Glaskörperblutung, Katarakt, Glaskörperabhebung und erhöhten Augeninnendruck.</p>	
Katarakt (insbesondere traumatischen Ursprungs)	<p><u>Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u></p> <p><i>Durch die intravitreale Injektion bedingte Reaktionen:</i></p> <p>Intravitreale Injektionen, einschließlich solcher mit Eylea, können zu einer Endophthalmitis, intraokularer Entzündung, rhegmatogener Netzhautablösung, Einriss der Netzhaut oder iatrogenen traumatischer Katarakt führen.</p> <p>Die Patienten sollten instruiert werden, unverzüglich alle Symptome zu melden, die auf eine Endophthalmitis oder auf eines der oben aufgeführten Ereignisse hinweisen.</p> <p><u>Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen</u></p> <p>Schwerwiegende Nebenwirkungen, die mit dem Injektionsverfahren in Zusammenhang standen, traten bei weniger als 1 von 2.200 intravitrealen Injektionen mit Eylea auf. Diese beinhalteten Erblindung, Endophthalmitis, Netzhautablösung, traumatische Katarakt, Glaskörperblutung, Katarakt, Glaskörperabhebung und erhöhten Augeninnendruck.</p> <p>Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen (bei mindestens 5 % der mit Eylea behandelten Patienten) waren Bindehautblutung (24,9 %), verminderte Sehschärfe (10,7 %), Augenschmerzen (9,9 %), erhöhter Augeninnendruck (7,1 %), Glaskörperabhebung (6,8 %), Glaskörpertrübungen (6,6 %) und Katarakt (6,6 %).</p> <p>Katarakt als UAW angegeben (Häufigkeitskategorie: häufig)</p>	Schulungsprogramm mit der Zielausrichtung, die Aufmerksamkeit von Patienten und Ärzten gegenüber identifizierten und potenziellen Risiken zu erhöhen

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
Überempfindlichkeit und Immunogenität	<p><u>Abschnitt 4.3: Gegenanzeigen</u></p> <p>Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Aflibercept oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.</p> <p><u>Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Beschreibung einiger ausgesuchter Nebenwirkungen:</i></p> <p>Wie bei allen therapeutischen Proteinen besteht auch bei Eylea ein Potential für Immunreaktionen.</p> <p><u>Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u></p> <p><i>Immunogenität:</i></p> <p>Da Eylea ein therapeutisches Protein ist, besteht die Möglichkeit einer Immunogenität. Patienten sollen dazu angehalten werden, alle Anzeichen oder Symptome einer intraokularen Entzündung, z. B. Schmerzen, Photophobie oder Rötung, zu berichten, da diese klinische Anzeichen einer Überempfindlichkeit sein könnten.</p>	keine
<b>Bedeutende potenzielle Risiken</b>		
Arterielle thromboembolische Ereignisse (ATE) einschließlich nicht-Myokardinfarkt ATE und kardiovaskulärer ischämischer Ereignisse	<p><u>Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen</u></p> <p>Arterielle thromboembolische Ereignisse (ATE) sind Nebenwirkungen, die möglicherweise mit der systemischen VEGF-Hemmung in Verbindung stehen. Es besteht ein theoretisches Risiko arterieller thromboembolischer Ereignisse nach intravitrealer Anwendung von VEGF-Hemmern.</p> <p>ATE (Definition entsprechend der Antiplatelet Trialists' Collaboration (APTC)-Kriterien) schließen nicht-tödlichen Herzinfarkt, nicht-tödlichen Schlaganfall oder vaskulären Tod (einschließlich Tod durch ungeklärte Ursache) mit ein.</p> <p>Die Inzidenz von ATEs in den 96 Wochen dauernden Phase III-Studien bei feuchter AMD betrug bei allen Patientengruppen, die mit Eylea behandelt wurden, 3,3 % (60 von 1.824) im Vergleich zu 3,2 % (19 von 595) bei Patienten, die mit Ranibizumab behandelt wurden. Die entsprechenden Zahlen bei den Studien bei DMÖ waren 3,3 % (19 von 578) (Eylea) und 2,8 % (8 von 287) (Kontrollgruppe) während der ersten 52 Wochen.</p> <p>Die Inzidenz von ATEs in den Phase III-Studien bei ZVV, die 76/100 Wochen dauerten, betrug 0,6 % (2 von 317) bei Patienten, die mit mindestens einer Eylea Dosis behandelt wurden, im Vergleich zu 1,4 % (2 von 142) bei Patienten mit Scheininjektionen.</p> <p>Die entsprechende Inzidenz in der Phase III-Studie bei VAV, die 52 Wochen dauerte, betrug 0 % (0 von 91) bei Patienten, die mit Eylea behandelt wurden, im Vergleich zu 2,2 % (2 von 92) in der Kontrollgruppe. Einer dieser Patienten der Kontrollgruppe hatte die</p>	keine

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

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Injektion des gesamten Volumens der Durchstechflasche [der Fertigspritze] könnte in einer Überdosierung resultieren. Um alle Luftbläschen und überschüssiges Arzneimittel zu entfernen, den Spritzenkolben langsam soweit eindrücken, bis die runde Grundfläche der kuppelförmigen Kolbenspitze auf derselben Höhe ist wie die schwarze Dosierungslinie der Spritze (entsprechend 50 Mikroliter d.h. 2 mg Aflibercept).</p> <p><u>Abschnitt 4.9: Überdosierung</u></p> <p>In klinischen Studien wurden monatliche Dosen von bis zu 4 mg angewendet und in Einzelfällen kam es zu Überdosierungen mit 8 mg.</p> <p>Bei einer Überdosierung mit einem größeren Injektionsvolumen als üblich kann es zu einem Anstieg des Augeninnendrucks kommen. Daher sollte im Fall einer Überdosierung der Augeninnendruck überwacht werden und, falls dies vom behandelnden Arzt als notwendig erachtet wird, sollten geeignete Maßnahmen eingeleitet werden.</p>	
Anwendung außerhalb des bestimmungsgemäßen Gebrauchs	Bereitstellung einer Fachinformation, in der die korrekte und zugelassene Anwendung detailliert dargestellt wird.	Schulungsprogramm mit der Zielausrichtung, die Aufmerksamkeit von Patienten und Ärzten gegenüber der richtigen Anwendung von Eylea zu erhöhen
Embryo-Fetotoxizität	<p><u>Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u></p> <p><i>Weitere Angaben:</i></p> <p>Eylea sollte während der Schwangerschaft nicht verabreicht werden, es sei denn der mögliche Nutzen überwiegt das potenzielle Risiko für den Fetus.</p> <p>Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für mindestens 3 Monate nach der letzten intravitrealen Injektion von Aflibercept eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.</p> <p><u>Abschnitt 4.6: Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit</u></p> <p><i>Frauen im gebärfähigen Alter:</i></p> <p>Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für mindestens 3 Monate nach der letzten intravitrealen Injektion von Aflibercept eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.</p> <p><i>Schwangerschaft:</i></p> <p>Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Aflibercept bei Schwangeren vor.</p> <p>Tierexperimentelle Studien haben eine Embryo- und Fetotoxizität gezeigt.</p> <p>Auch wenn die systemische Exposition nach einer okularen Anwendung sehr gering ist, sollte Eylea während der Schwangerschaft nicht angewendet</p>	Schulungsprogramm mit der Zielausrichtung, die Aufmerksamkeit von Patienten und Ärzten gegenüber potenziellen Risiken und der Notwendigkeit einer Kontrazeption zu erhöhen

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	werden, es sei denn der erwartete Nutzen überwiegt das potenzielle Risiko für den Fetus.	
Retinale Blutung	keine	keine
<b>Wichtige fehlende Informationen</b>		
Anwendung von Eylea bei Patienten mit unkontrolliertem Glaukom	<u>Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u> <i>Durch die intravitreale Injektion bedingte Reaktionen:</i> Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit einem schlecht eingestellten Glaukom geboten (Eylea darf nicht injiziert werden, solange der Augeninnendruck bei $\geq 30$ mmHg liegt).	keine
Gleichzeitige Anwendung verschiedener Anti-VEGF-Therapien und anderer Therapien gegen feuchte AMD, ZVV, VAV und DMÖ	keine	keine
Langzeit-Sicherheit über zwei Jahre hinaus	keine	keine
Übliche Dosierung in der Anwendung nach Markteinführung	keine	keine
Anmerkung: Die zitierten Abschnittnummern beziehen sich jeweils auf die Kennzeichnung in der Fachinformation.		

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

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

### **3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

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

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

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

### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

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

#### **Für Abschnitt 3.4.1:**

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

#### **Für Abschnitt 3.4.2:**

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

#### **Für Abschnitt 3.4.4:**

Die Zusammenfassung der Informationen zum Risk-Management-Plan wurde anhand des EU-RMP zu Aflibercept (Eylea®) in der aktuellsten Version erstellt (Version 17.1 vom 10.11.2014), der im Rahmen des Zulassungsverfahrens von der Bayer Global Pharmacovigilance erstellt wurde.

### **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. European Medicines Agency [EMA]. Annexe I, II und III zum European Public Assessment Report (EPAR) zu Aflibercept (Eylea®). 2015.
2. Bayer HealthCare AG. EU Risk Management Plan (RMP) - Eylea® BAY86-5321 (Aflibercept), Version 17.1 (10-Nov-2014). 2014.